Dobrobiti i rizici hormonskoga nadomjesnoga liječenja u postmenopauzi

Petančić, Anamaria

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:324190

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Anamaria Petančić

DOBROBITI I RIZICI HORMONSKOGA NADOMJESNOGA LIJEČENJA U POSTMENOPAUZI

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Anamaria Petančić

DOBROBITI I RIZICI HORMONSKOGA NADOMJESNOGA LIJEČENJA U POSTMENOPAUZI

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: nasl.prof.dr.sc. Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je dana 18. siječnja 2018. g. u/na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, Ante Kovačića 1, Zagreb, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

2. nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić

3. izv.prof.dr.sc. Lidija Bach-Rojecky

Rad ima 90 listova.

Ovaj je specijalistički rad prijavljen na kolegiju Farmakoterapija metaboličkih bolesti, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom nasl.doc.dr.sc. Srećka Marušića.

Zahvaljujem se nasl.doc.dr.sc. Srećku Marušiću što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bio na raspolaganju, te na korisnim savjetima, ohrabrenju i motivaciji.

Zahvaljujem se svojim prijateljicama i kolegicama, koje su me uvijek podržavale i hrabrile.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem svojoj obitelji, koji su uvijek bili tu, uz mene, i bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće.

Hvala dragom Bogu na svakoj prilici i usmjeravanju prema novim izazovima koji me čine boljom i mudrijom.

SAŽETAK

Uvod: Menopauza je posljednja menstruacija u životu žene kojom prestaje hormonska funkcija jajnika. Menstruacijski ciklusi obično postaju nepravilni u dobi od 40 do 50 godina, a ovulacija često izostaje. Hormonsko nadomjesno liječenje u širem smislu je primjena ženskih spolnih hormona u žena s nedostatkom estrogena.

Cilj istraživanja: Cilj ovog specijalističkog rada je na temelju rezultata znanstvenih i stručnih radove potvrditi i prikazati indikacije hormonskoga nadomjesnoga liječenja, te donijeti zaključak o dobrobiti i rizicima kod žena u postmenopauzi.

Materijali i metode: Pri izradi i oblikovanju rada napravljen je sustavni pregled literature iz područja ginekologije i endokrinologije s naglaskom na farmakoterapijske mogućnosti. Korišteni su relevantni stručni i znanstveni časopisi, knjige, sažeci opisa svojstava lijekova, elektronička baza Lexicomp i Drugs.com, podaci preglednih studija iz Cochrane baze podataka te baza podataka PubMed. Rad je pisan u skladu sa najnovijim smjernicama Međunarodnog društva za menopauzu (*The International Menopause Society - IMS*).

Rezultati i rasprava: Hormonsko nadomjesno liječenje značajno smanjuje rizik od prijeloma kostiju. Ipak, preporuča se dugotrajna primjena samo ženama sa značajnim rizikom nastanka prijeloma kojima je neestrogensko liječenje neprikladno. U svrhu zaštite kosti učinkovitije je kontinuirano-kombinirano liječenje pred sekvencijskim. Vaginalno estrogeno liječenje postmenopauzalne urogenitalne atrofije visoko je učinkovito bez posljedičnoga porasta serumskog estradiola, ali se preporuča provoditi uza sve mjere opreza koje vrijede i za peroralno HNL. HNL smanjuje učestalost šećerne bolesti, rizik kolerektalnog karcinoma, ali se ne preporuča u njihovoj prevenciji. Rani početak HNL djeluje kardioprotektivno i neuroprotektivno. Ipak, hormonsko liječenje nije indicirano u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji demencije, niti za prevenciju pogoršanja kognitivnih funkcija u postmenopauzalnih žena. Hormonsko nadomjesno liječenje povećava učestalost infarkta miokarda, moždanog udara, venske tromboembolije, karcinoma jajnika i kacinoma dojke u postmenopauzalnih žena.

Rizik venske tromboembolije snižen je korištenjem transdermalnog liječenja. Rizik za karcinom endometrija snižen je ukoliko se uz estrogensko koristi i progesteronsko liječenje.

Zaključak: Koristi hormonskog nadomjesnog liječenja su smanjenje vazomotornih simptoma, simptoma urogenitalne atrofije i prevencija osteoporoze. Hormonsko nadomjesno liječenje poboljšava kvalitetu života žena s izraženim menopauzalnim simptomima koje nemaju kontraindikacije za liječenje. Ukoliko je indicirano, HNL bi trebalo započeti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze kada je dokazana dobrobit uz minimalne rizike. Započinjanje kontinuirano-kombiniranog liječenja savjetuje se barem nakon godine dana od nastupa menopauze. Liječenje se provodi u najnižoj učinkovitoj dozi i najkraće vrijeme te odluku o potrebi nastavka njegova uzimanja donosi na osnovu individualne procjene rizika i povoljnih učinaka.

SUMMARY

Introduction: Menopause is last menstrual period in woman with terminates hormonal ovarian function. Menstrual cycles usually become irregular at the age of 40 to 50 years, when ovulation became often absent. Generally, hormone replacement therapy is utilization of female sex hormones in women with deficiency of estrogen.

Objectives: The aim of this specialist work is to confirm and show indications of hormonal replacement therapy based on results of scientific and professional works afterward make conclusion about benefits and risks of postmenopausal women.

Materials and Methods: The development and shaping of this work was done in a systematic and retrospective review of literature in the field of gynecology and endocrinology with emphasis on pharmacotherapeutic options. Relevant scientific and professional journals, books, summary of product characteristics, electronic database Lexicomp and Drugs.com, study data from Cochrane databases and PubMed database were used. Specialist work is written accoding to latest guidelines of *The International Menopause Society (IMS).*

Results and discussion: Hormone replacement therapy significantly reduces the risk of bone fracture. Though, long-term use is recommended only in women with significant risk of fractures which are unsuitable for nonestrogen treatment. Continuous-combined treatment is more effective for bone protection than sequence. Vaginal estrogen treatment of postmenopausal urogenital atrophy is highly effective without a consequent rise in serum estradiol but it is recommended to consider with all precautions of oral HRT. HRT reduces the incidence of diabetes mellitus, the risk of coleracal carcinom, but it is not recommended for their prevention. Early started HRT may be cardioprotective and neuroprotective, but it is not indicated for primary or secondary prevention of dementia or for the prevention of cognitive deterioration in postmenopausal women. HRT increases the incidence of myocardial infarction, stroke, venous thromboembolism, ovarian cancer, and breast cancer in postmenopausal

women. The risk of venous thromboembolism was decreased by using transdermal treatment. The risk for endometrial cancer is diminished if estrogen is used with progesterone.

Conclusion: Hormone replacement therapy is indicated for the reduction of vasomotor symptoms, urogenital atrophy symptoms and the treatment of osteoporosis. HRT improves the quality of life of women with significant menopausal symptoms. If indicated, HRT should be started in perimenopause or in the first three years of postmenopause when benefits overweight risks. Onset of the continuous-combined treatment is advised at least one year after menopause. HRT is recommend at the lowest effective dose and the shortest time, and decision of requisite of continuing is made on the basis of individual risk assessments and favorable benefits.

SADRŽAJ

I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
II. CILJ ISTRAŽIVANJA 2
III. MATERIJALI I METODE 3
IV. REZULTATI I RASPRAVA 4
1. MENSTRUALNI CIKLUS ŽENE 4
1.1. MEĐUOVISNOST HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-JAJNICI 4
1.2. FOLIKULARNA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA 6
1.3. OVULACIJA 7
1.4. LUTEINSKA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA 7
1.5. CIKLIČKE PROMJENE DRUGIH REPRODUKTIVNIH ORGANA 8
2. SUSTAV ŽENSKIH SPOLNIH HORMONA 10
2.1. FARMOKOKINETIKA ESTROGENA , PROGESTINA I ANDROGENA 10
2.2. FUNKCIJE ESTROGENA 12
2.3. FUNKCIJE PROGESTINA 13
3. POSTMENOPAUZA 14
3.1. POJAM I DEFINICIJE 14
3.1.1. HORMONSKE PROMJENE U PREMENOPAUZI 15
3.2. ENDOKRINOLOŠKE I KLINIČKE ZNAČAJKE POSTMENOPAUZE 17
3.2.1. DIJAGNOZA POSTMENOPAUZE 17
3.2.2. ENDOKRINOLOŠKE ZNAČAJKE POSTMENOPAUZE 17
3.2.2.1. SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV 18
3.2.2.2. JAJNIK 18
3.2.2.3. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA 19
3.2.2.4. MASNO TKIVO 19
3.2.2.5. HIPO I HIPERANDROGENA STANJA U POSTMENOPAUZI 20
3.2.3. KLINIČKE PROMJENE U POSTMENOPAUZI 20
4. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE U POSTMENOPAUZI 24
4.1. DOBROBITI HNL 26
4.1.1. VAZOMOTORNE TEGOBE 26
4.1.2. PREVENCIJA I LIJEČENJE OSTEOPOROZE 27

4.1.2.1.SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA
4.1.2.1.1. RALOKSIFEN 31
4.1.2.1.2. BAZEDOKSIFEN 32
4.1.3. PREVENCIJA I LIJEČENJE UROGENITALNE ATROFIJE 33
4.1.4. DEBLJINA 36
4.1.5. ŠEĆERNA BOLEST 37
4.1.6. DEMENCIJA I KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI 39
4.1.7. KOLOREKTALNI KARCINOM 40
4.1.8. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA 40
4.2. RIZICI HNL 42
4.2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI 42
4.2.2. VENSKA TROMBOEMBOLIJA 47
4.2.3. MOŽDANI UDAR 48
4.2.4. KARCINOM DOJKE 50
4.2.5. KARCINOM ENDOMETRIJA 53
4.2.6. KARCINOM JAJNIKA 55
4.2.7. KARCINOM PLUĆA 55
4.2.8. BOLEST ŽUČNJAKA 56
5. FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI 57
5.1. INDIKACIJE HNL 57
5.2. VRSTE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA 58
5.2.1. ESTROGENSKA MONOTERAPIJA 58
5.2.2. SEKVENCIJSKA TERAPIJA 59
5.2.3. DUGI PROTOKOL 59
5.2.4. KONTINUIRANO-KOMBINIRANO LIJEČENJE 60
5.2.5. NISKODOZAŽNO KONTINUIRANO-KOMBINIRANO LIJEČENJE 61
5.3. LIJEKOVI S ESTROGENIM DJELOVANJEM 62
5.4. LIJEKOVI S GESTAGENIM DJELOVANJEM 63
5.5. LIJEKOVI S ANDROGENIM DJELOVANJEM 64
5.6. POČETAK I TRAJANJE HNL 65
5.7. OBRADA I NADZOR PRIJE I TIJEKOM UZIMANJA HNL 67

5.8. NUSPOJAVE 68
5.9. BOLESTI KOD KOJIH JE POTREBAN OPREZ PRILIKOM PRIMJENE HNL 69
5.10. KONTRAINDIKACIJE 69
6. FARMAKOLOŠKE ALTERNATIVE I DOPUNE HORMONSKOJ TERAPIJI 71
6.1. TIBOLON 71
6.2. GABAPENTIN 72
6.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA 73
6.4. FITOESTROGENI 74
6.5. BIOIDENTIČNI HORMONI 75
7. ULOGA LJEKARNIKA 77
V. ZAKLJUČAK 79
VI. LITERATURA 80
VII. ŽIVOTOPIS 90

I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Menopauza je razdoblje nakon prestanka hormonske funkcije jajnika. Menstruacijski ciklusi obično postaju nepravilni u dobi od 40 do 50 godina, a ovulacija često izostaje. Hormonsko nadomjesno liječenje u širem smislu je primjena ženskih spolnih hormona u žena s nedostatkom estrogena. To su žene reprodukcijske dobi s kroničnim anovulacijskim ciklusima, s prijevremenom menopauzom, te žene u menopauzi. Nedostatak se nadoknađuje uzimanjem estrogena u kombinaciji s progesteronom ako žena ima uterus. Kod žena koje nemaju maternicu nije potrebno davanje progestina, već je dovoljno samo estrogensko nadomjesno liječenje.

U radu se istražuju dobrobiti i rizici hormonskoga nadomjesnoga liječenja. Sadržaj rada nudi pregled opservacijskih i randomizirano kontroliranih studija, baza Cochrane podataka, javno dostupnih elektroničkih baza koje se bave proučavanjem hormonskoga nadomjesnoga liječenja u postmenopauzalnih žena.

II. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je prikupiti znanstvene i stručne radove te na temelju rezultata istraživanja potvrditi, te prikazati indikacije hormonskoga nadomjesnoga liječenja i donijeti zaključak o dobrobiti i rizicima kod žena u postmenopauzi.

III. MATERIJALI I METODE

Pri izradi i oblikovanju rada napravljen je sustavni pregled literature iz područja ginekologije i endokrinologije s naglaskom na farmakoterapijske mogućnosti. Korišteni su relevantni stručni i znanstveni časopisi, knjige, sažeci opisa svojstava lijekova, elektronička baza Lexicomp i Drugs.com, podaci preglednih studija iz Cochrane baze podataka te baza podataka PubMed. Rad je pisan u skladu sa najnovijim smjernicama Međunarodnog društva za menopauzu (The International Menopause Society - IMS).

IV. REZULTATI I RASPRAVA

1. MENSTRUALNI CIKLUS ŽENA

Menstrualni (menstruacijski) ciklus je razdoblje od prvog dana jedne do prvog dana sljedeće menstruacije. Najčešće je to period od 28 dana +/- 7 dana tako da uredan ciklus, a to znači ciklus u kojem je došlo do ovulacije, može trajati između 21 i 35 dana. Općenito, razlike su najveće a razmaci među menstruacijama najdulji u godinama neposredno nakon menarhe (prve menstruacije) i prije menopauze, kada se ovulacija zbiva manje redovito (1).

Menstruacijski ciklus je endokrinološki vrlo složen proces koji ovisi o pravilnoj funkciji niza endokrinih žlijezda. Pravilnost menstruacijskog ciklusa uvjetovana je pravilnom funkcijom štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i gušterače, ali u prvom redu pravilnom funkcijom hipotalamusa i hipofize kao neuroendokrinološkog regulacijskog dijela menstruacijskog ciklusa te pravilnom funkcijom jajnika. Hormoni hipotalamusa i hipofize djeluju na jajnik, koji sintetizira i otpušta hormone, koji uvjetuju pravilno funkcioniranje endometrija, odnosno cjelokupno zbivanje u menstruacijskom ciklusu (2).

1.1. MEĐUOVISNOST HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-JAJNICI

Sustav spolnih hormona žena sastoji se od triju hijerarhijskih razina:

1. hipotalamični oslobađajući hormon: hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH);
2. spolni hormoni adenohipofize: folikulstimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH), koji se luče kao odgovor na oslobađanje GnRH iz hipotalamusa;
3. hormoni jajnika: estrogen i progesteron, koje jajnici luče na poticaj dvaju ženskih spolnih hormona adenohipofize (3).

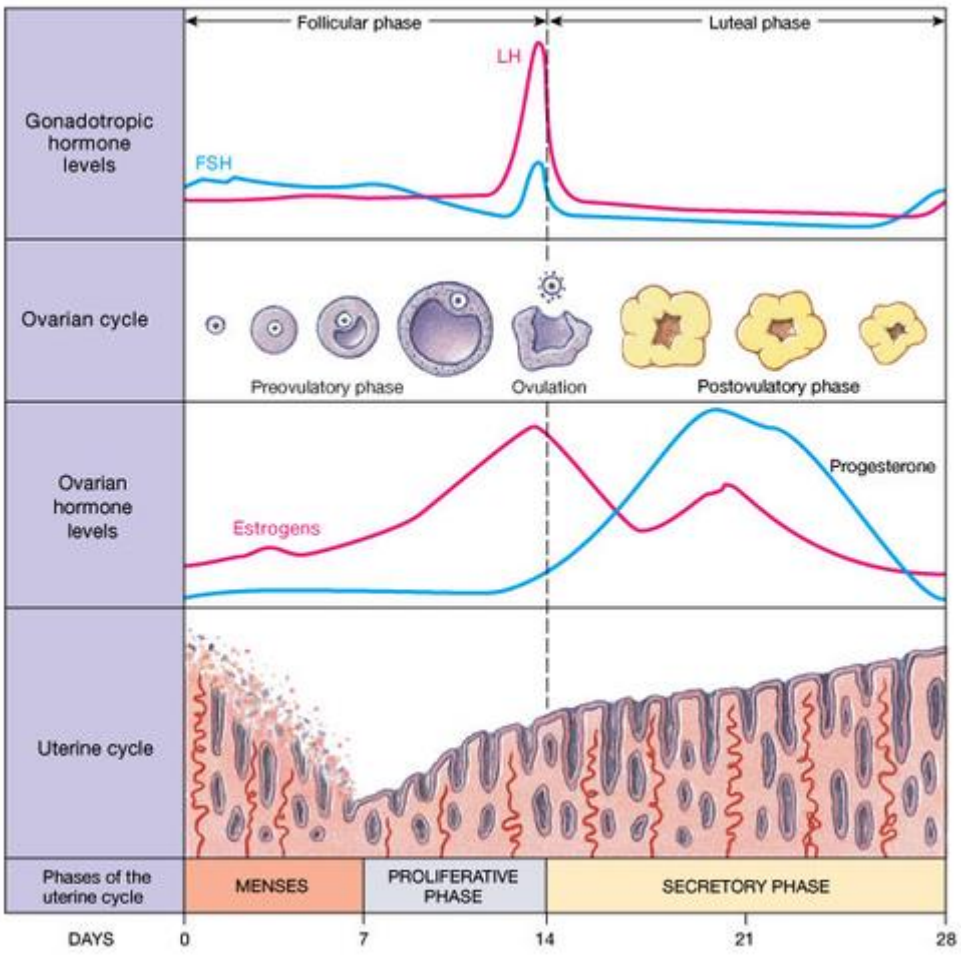
Svi se ti hormoni luče u količinama koje se u različitim fazama ženina mjesečnoga spolnog ciklusa bitno razlikuju.

Normalno reprodukcijsko razdoblje u žene obilježavaju mjesečne ritmične promjene lučenja ženskih spolnih hormona te odgovarajuće fizičke promjene jajnika i drugih spolnih organa.

Lučenje FSH i LH ovise o trajnome skokovitome (pulsatilnom) oslobađanju GnRH. GnRH je zajednički hormon za oslobađanje folikulstimulirajućega hormona (FSH) i luteinizirajućega hormona (LH) iz hipofize. GnRH je dekapeptid s poluraspadom od dvije do četiri minute. Tako brza razgradnja određuje trajno otpuštanje GnRH (2).

Periodičke oscilacije FSH i LH u menstruacijskome ciklusu ovise o mehanizmima povratne sprege steroidnih i peptidnih hormona jajnika. FSH ima poluživot od 4 sata, a poluživot LH je 30 minuta. To stvara fiziološke razlike u serumskoj koncentraciji. Oba se izlučuju jetrom i bubregom (2).

Menstruacijski ciklus se može podijeliti na folikularno (preovulacijsko), ovulacijsko i lutealno (postovulacijsko) razdoblje.



Slika 1. Hormonalne promjene tijekom menstrualnog ciklusa (www.medscape.org)

1.2. FOLIKULARNA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA

Prva faza rasta folikula sastoji se u povećanju same jajne stanice (njezin se promjer poveća 2 do 3 puta), kao i u rastu dodatnih slojeva granuloznih stanica pa nastaje primarni folikul, zatim se prije ovulacije stvara još mnogo više slojeva granuloznih stanica, a oko njih i nekoliko slojeva tekalnih stanica. Iz granuloznih i tekalnih stanica luče se ovarijski hormoni estrogeni i progesteroni (3).

U prvih nekoliko dana svakog mjesečnog ženskog spolnog ciklusa blago se do umjereno povećavaju koncentracije FSH i LH. Povećanje koncentracije FSH nešto je izraženije i nastaje nekoliko dana prije povećanja koncentracije LH. Ti hormoni, osobito FSH, svakog mjeseca izazivaju ubrzani rast 6 do 12 primarnih folikula. Te stanice luče folikularnu tekućinu koja sadrži visoku koncentraciju estrogena (3).

Zbog estrogena što se luči u folikul granulozne stanice stvaraju sve veći broj receptora za FSH, a to pak uzrokuje pozitivan povratni učinak jer time granulozne stanice postaju osjetljivije na FSH. FSH i estrogeni zajednički potiču receptore za LH. Tako je omogućena stimulacije granuloznih stanica ne samo s FSH, već i s LH, pa nastaje još obilije folikularno lučenje. Promjer samog jajašca se povećao 10 puta, a masa 1000 puta (3).

Pretpostavlja se da velike količine estrogena iz folikula koji se najbrže razvija djeluje na hipotalamus, pa se smanjuje daljnje povećanje lučenja FSH. Stoga prestaje daljnji rast manje razvijenih folikula. Najveći folikul nastavlja, dakle, rast zbog učinka povratne sprege, a svi ostali folikuli prestaju rasti i, zapravo, involuiraju (3).

Proces atrezije važan je zato što mjesečno omogućuje samo jednom folikulu rast do veličine potrebne za ovulaciju. U vrijeme ovulacije takav folikul dosegne veličinu od približno 1 do 1,5 cm i zove se zreli folikul (3).

1.3. OVULACIJA

U žena s normalnim 28-dnevnim spolnim ciklusom ovulacija nastaje 14 dana poslije početka menstruacije.

LH je hormon nužan za konačan rast folikula i za ovulaciju. Bez njega se folikul neće razviti do ovulacijskog stadija čak i ako su na raspolaganju velike količine FSH (3).

Kada u ciklusu vrijednost estradiola poraste iznad 200 pg/ml, što se događa preovulacijski, estradiol mehanizmom povratne sprege potiče, za ovulaciju nužni, preovluacijsku skok LH (LH val). Od početka LH porasta za 36-40 sati uslijediti će ovulacija (2).

Otprilike dva dana prije ovulacije izrazito se poveća lučenje LH iz adenohipofize, čak 6-10 puta, i dosegne vrhunac otprilike 16 sati prije ovulacije. Istodobno se poveća i lučenje FSH, oko dva do tri puta. Oba hormona djeluju sinergistički i uzrokuju brzo bubrenje folikula, što kulminira ovulacijom, pucanjem folikula i izbacivanjem jajašca. LH ima specifičan učinak i na granulozne i tekalne stanice, pretvarajući ih uglavnom u stanice koje luče progesteron. Stoga se lučenje estrogena počinje smanjivati približno jedan dan prije ovulacije, a počinju se lučiti sve veće količine progesterona (3).

1.4. LUTEINSKA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA

Tijekom dana koje prethodi ovulaciji i približno dan nakon nje, velik broj granuloznih stanica preostalih na mjestu gdje se raspuknuo folikul u jajniku se pretvara u žuto tijelo (corpus luteum), koje luči velike količine progesterona (više) i estrogena. Tekalne stanice stvaraju uglavnom androgene androstendion i testosteron, a ne ženske spolne hormone. Međutim, u granuloznim stanicama većina se tih hormona, djelovanjem enzima aromataze, također pretvara u estrogene (3).

U zdrave žene žuto tijelo naraste do veličine od oko 1,5 cm. Približno 12 dana nakon ovulacije izgubi svoju sekrecijsku funkciju, žućkastu boju i lipidna obilježja, te postaje tzv. corpus

albicans (bijelo tijelo). Tijekom sljedećih nekoliko tjedana nadomjesti ga vezivno tkivo, a za nekoliko se mjeseci apsorbira (3).

Nekoliko dana nakon luteinske faze ciklusa velika količina estrogena i progesterona što ih luči žuto tijelo, povratnom spregom preko hiptalamusa inhibiraju lučenje FSH i LH. Zbog toga u tom razdoblju u jajniku ne počinju rasti novi folikuli. No, kad na kraju 12. dana postojanja (otprilike 26. dana ciklusa) žuto tijelo potpuno degenerira, prestaje inhibicija povratnom spregom, pa adenohipofiza ponovno luči povećanu količinu FSH i LH. FSH i LH potaknu rast novih folikula, pa započne novi ovarijski ciklus. Istodobno se zbog slaba lučenja progesterona i estrogena pojavljuje menstruacija (3).

Najviša razina progesterona je u razdoblju između 20. i 22. dana ciklusa. Određivanjem razine progesterona u razdoblju između 20.-22. dana ciklusa pouzdano se može utvrditi je li žena ovulirala ili nije, što se iskorištava pri utvrđivanju uzroka neplodnosti (2).

1.5. CIKLIČKE PROMJENE DRUGIH REPRODUKTIVNIH ORGANA

Nakon menzesa, sloj endometrija debeo je oko 2 mm, da bi rastom razine estradiola zadebljao do 11 mm u folikularnom razdoblju. Sluznica se zadebljava a tubularne žlijezde izdužuju i izvijugaju. Tijekom lutealnog razdoblja, progesteron potiče tubularne žlijezde da se prošire, ispune glikogenom i postanu sekretorne, dok se vaskularnost strome povećava. Kako se u kasnom lutealnom razdoblju razina estradiola i progesterona smanjuje, stroma postaje edematozna, a endometrij i njegove krvne žile podliježu nekrozi, dovodeći do krvarenja i menstruacije (1).

Budući da su histološke promjene specifične za pojedino razdoblje menstruacijskog ciklusa, biopsijom endometrija se može točno odrediti razdoblje ciklusa ili odgovor tkiva na spolne hormone.

Tijekom folikularnog razdoblja, povišena razina estradiola povećava prokrvljenost i edem vrata maternice i količinu cervikalne sluzi, njezinu rastezljivost i koncentraciju natrij klorida. Tijekom

lutealnog razdoblja, povećana razina progesterona čini cervikalnu sluz gušćom i manje rastezljivom (1).

U ranom folikularnom razdoblju, kad je razina estradiola niska, epitel rodnice je tanak i blijed. U kasnijem folikularnom razdoblju, kako razina estradiola raste, pločaste stanice sazrijevaju i orožnjavaju, uzrokujući zadebljanje epitela. Tijekom lutealnog razdoblja, broj intermedijarnih neorožnjelih stanica se povećava a broj leukocita i staničnog detritusa se povećava uz ljuštenje zrelih pločastih stanica. Promjene epitela rodnice mogu se histološki kvantificirati i primijeniti kao kvalitativni pokazatelj aktivnosti estrogena (1).

2. SUSTAV ŽENSKIH SPOLNIH HORMONA

Najvažniji estrogen je hormon estradiol, a najvažniji progestin je progesteron (3).

2.1. FARMOKOKINETIKA ESTROGENA, PROGESTINA I ANDROGENA

U zdrave žene koja nije trudna veće količine estrogena luče samo jajnici, a neznatne količine i kora nadbubrežnih žlijezda. U plazmi žene znatnije su količine samo triju estrogena: β-estradiola (E2), estrona (E1) i estriola. Glavni estrogen što ga luče jajnici jest β-estradiol, a također je i najpotentniji. Luče se i male količine estrona, ali se najviše estrona stvara u perifernim tkivima od androgena što ih luče kora nadbubrežnih žlijezda i tekalne stanice jajnika. Estriol ima slab estrogenski učinak; on je oksidacijski proizvod estradiola i estrona, a pretvorba se zbiva uglavnom u jetrima (3).

Estrogenska je aktivnost β-estradiola 12 puta veća od aktivnosti estrona, a 80 puta veća od estriola. Tako je estrogenski učinak β-estradiola obično mnogo puta veći od zajedničkog učinka ostalih dvaju estrogena (3). Na početku menstrualnog ciklusa njegova koncentracija u plazmi iznosi 0,2 nm/l, a prema sredini raste na 2,2 nm/l. Proizvodnja estradiola najviša je dva do tri dana prije ovulacije. Drugi vršak u proizvodnji estradiola je sredina luteinske faze kada žuto tijelo proizvodi veću količinu estradiola.

Najvažniji je među svim progestinima progesteron. No zajedno s progesteronom luče se i male količine 17-α-hidroksiprogesterona, koji u biti ima iste učinke. U zdrave žene koja nije trudna progesteron se u znatnijim količinama luči samo tijekom druge polovice svakog ovarijskog ciklusa, a luči ga žuto tijelo. Velike količine progesterona luči i posteljica za vrijeme trudnoće, osobito poslije 4. mjeseca (3).

Estrogeni i progestini se sintetiziraju u jajnicima, uglavnom od kolesterola koji potječe iz krvi, ali donekle i od acetil-koenzima A. U tijeku sinteze najprije se uglavnom sintetiziraju progesteron i androgeni. Zatim, tijekom folikularne faze ovarijskog ciklusa, enzim aromataza pretvori gotovo sve androgene i veliku količinu progesterona u estrogene, prije nego što ti hormoni napuste jajnike. Aktivnost tog enzima potiče FSH (3).

U tijelu luteinske faze ovarijskog ciklusa mnogo se više progesterona stvara negoli se može razgraditi. Zato je u to vrijeme lučenje progesterona u krvni optok tako obilno. U sredini luteinske faze dnevna proizvodnja iznosi čak 25 mg progesterona.

I estrogeni i progesteron prenose se krvlju, uglavnom vezani za plazmatski albumin i globuline koji specifično vežu estrogen i progesteron (SHBG-sex hormone binding glubulin). Ta veza hormona i bjalančevina plazme toliko je labava da se oni brzo, otprilike za 30 minuta, otpuštaju u tkiva (3).

Jetra konjugiraju estrogene i stvaraju glukuronide i sulfate. Približno petina tih konjugiranih proizvoda izluči se sa žući, a većina preostalog dijela mokraćom. Osim toga, jetra estrogene s jakim učinkom, estradiol i estron, pretvaraju u estriol, koji je gotovo potpuno bez učinka. Stoga smanjena jetrena funkcija zapravo povećava estrogensku aktivnost u organizmu, što ponekad uzrokuje hiperestrizam (3).

Gotovo sav se progesteron razgradi tijekom nekoliko minuta nakon lučenja u druge steroide, koji nemaju progesteronski učinak. Jetra imaju osobitu važnu ulogu u toj metaboličkoj razgradnji, jednako kao i u slučaju estrogena (3).

Glavni konačni proizvod razgradnje progesterona jest pregnandiol. Oko 10% izvornog progesterona izluči se u tom obliku mokraćom. Stoga se prema veličini izlučivanja pregnandiola može procijeniti veličina stvaranja progesterona u organizmu (3).

Androgeni jajnika su androstendion i testosteron. Osim toga jajnik proizvodi i male količine dehidroepiandrosterona. Glavni androgen jajnika je androstendion kojeg jajnik proizvodi 1 do 2 mg dnevno ili 50% njegove ukupne dnevne proizvodnje. Iz jajnika se u plazmu žene luči približno 1/15 one količine testosterona koji se u muškarca luči iz testisa (3).

Jajnici proizvode 2 oblika inhibina, inhibin A i B. Inhibin B se izlučuje u prvom dijelu folikulane faze ciklusa, a od 7. dana mu razina opada. Inhibin A ima nisku razinu u početku folikularne faze. Od tada ona raste i najviša je u luteinskoj fazi menstruacijskog ciklusa. Lučenje inhibina potiče FSH. Inhibin A je hormon koji selektivno inhibira oslobađanje FSH iz hipofize. Inhibin B

je hormon malih folikula i uloga mu je u odabiru dominantnog folikula. Aktivin je hormon suprotnog djelovanja od inhibina. Stimulira oslobađanje FSH i povisuje broj receptora za GnRH (2).

2.2. FUNKCIJE ESTROGENA¸

Glavna je funkcija estrogena poticanje proliferacije stanica i rasta tkiva spolnih hormona kao i ostalih tkiva vezanih uz reprodukciju.

U djetinjstvu se estrogeni luče samo u neznatnim količinama, no tijekom puberteta se pod utjecajem hipofiznih gonadotropnih hormona lučenje poveća 20 puta, pa čak i više. U tom razdoblju ženski spolni organi mijenjaju svoja obilježja, pa se od dječjih pretvaraju u spolne organe odrasle žene. Epitel rodnice prelazi od kubičnoga u mnogoslojni pločasti, koji je mnogootporniji na ozljede i infekcije. U maternici, estrogeni uzrokuju izrazitu proliferaciju endometrijske strome i snažno potiču razvoj endometrijskih žlijezda. Estrogeni izazivaju proliferaciju žljezdanog tkiva sluznice i povećanje broja epitelnih stanica s trepetljikama koje oblažu jajovode. Znatno se poveća i aktivnost trepetljika, koje uvijek trepere u smjeru maternice (3).

U dojkama estrogeni potiču razvoj stromalnog tkiva, rast razgranatog sustava kanalića i nakupljanje masti u dojkama. Djelovanjem samih estrogena na razvoj režnjića i alveola dojki manje je izraženo, a za konačni rast i funkciju tih struktura odgovorni su progesteron i prolaktin (3).

Estrogeni imaju mineralokortikoidne i blage anabolične učinke. Povećavaju koncentraciju lipoproteina velike gustoće u plazmi, što može pridonijeti relativno niskom riziku od ateromatoznih bolesti u premenopauzalnih žena, u usporedbi s muškarcima iste dobi. Estrogeni povećavaju koagulabilnost krvi.

Estrogen održava ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta. U nedostatku estrogena dominira funkcija osteoklasta, što rezultira resorpcijom kosti (4).

Estrogeni koče aktivnost osteoklasta u kostima te na taj način potiču njihov rast, te uzrokuju spajanje epifiza i dijafiza drugih kostiju. Taj je učinak estrogena u žena mnogo jači od sličnog učinka testosterona u muškarca. Zbog toga rast u žena obično prestaje nekoliko godina prije nego u muškaraca (3).

Estrogeni blago povećavaju ukupni intenzitet tjelesnog metabolizma, a imaju otprilike samo trećinu što ga na povećanje metabolizma ima muški spolni hormon testosteron. Oni uzrokuju i odlaganje većih količina masti u potkožna tkiva (3).

Zbog utjecaja estrogena koža je mekana i obično glatka. Estrogeni, poput aldosterona i nekih drugih adrenokortikalnih hormona, uzrokuju zadržavanje natrija i vode u bubrežnim kanalićima. Taj je učinak estrogena normalno blag i rijetko je od važnosti (3).

Estrogeni djeluju sukladno progesteronu i potiču sintezu progesteronskih receptora u maternici, rodnici, adenohipofizi i hipotalamusu.

2.3. FUNKCIJE PROGESTINA

Najvažniji je učinak progesterona poticanje sekrecijskih promjena u endometriju maternice tijekom druge polovice mjesečnog ciklusa, čime se maternica priprema za implantaciju oplođenog jajašca. Progesteron pospješuje sekreciju sluznice koja oblaže jajovode. Potiče razvoj režnjića i alveola dojke, pa alveolarne stanice bujaju, povećavaju se i poprimaju sekrecijska obilježja. Međutim, progesteron ne potiče alveole na izlučivanje mlijeka. Progesteron također djeluje na dojke tako da one nabreknu. To se djelomično zbiva zbog razvoja sekrecijskih obilježja ražnjića i alveola, a dijelom i zbog povećanog nakupljanja tekućine u potkožnom tkivu (2).

Najvažniji progestin je progesteron (P4). Progesteron smanjuje sintezu estrogenskih receptora, te time i njihovu ekspresiju u reproduktivnom sustavu.

3. POSTMENOPAUZA

3.1. DEFINICIJE

Životna dob čovjeka trajno se produljuje. U Hrvatskoj žene u prosjeku žive 77 godina. Dob žene u kojoj nastupa menopauza se već stoljećima ne mijenja, tj. oko 51. godine života. Znači, žene žive gotovo trećinu života u postmenopauzi. U Hrvatskoj, slično zapadnim zemljama, 18% cijele populacije su žene u postmenopauzi. Utvrđeno je da je dob početka menopauze genetski predodređena i kako ne ovisi o broju ovulacija u reprodukcijskoj dobi žene. Stoga ne ovisi o broju porođaja i trudnoća, dojenju, amenoreji, anovulacijama ili korištenju hormonske kontracepcije. Također, dob u kojoj nastupa menopauza ne ovisi o socioekonomskom stanju, rasi, obrazovanju, visini, težini niti o dobi pojave menarhe. U žena koje puše menopauza nastupa dvije godine ranije.

Menopauza je posljednja menstruacija u životu. Da je riječ o trajnom prestanku menstruacijskog ciklusa možemo zaključiti tek retrogradno kada u godinu dana nema krvarenja.

Prijevremena menopauza (menopausis praecox) je ona koja se javlja prije 40. godine života. Prestanak menstruacije nakon 55. godine života naziva se kasna menopauza (menopausis tarda). Rana i kasna menopauza karakterističe su za neke obitelji, nasljedne su. Ranije-kasnije nastupanje menopauze povezano je s abnormalnostima X-kromosoma. Kirurškom kastracijom, zračenjem ili lijekovima, izazivamo ijatrogenu menopauzu (2).

Postmenopauza je razdoblje u životu žene koje počinje nakon posljednje menstruacije. Dijeli se na ranu i kasnu postmenopauzu. Kasna postmenopauza (nakon 70. godine života) još se naziva i senij.

Perimenopauza je višegodišnje razdoblje oko menopauze u kojem dolazi do sve češćih poremećaja menstruacijskog ciklusa, neurednih krvarenja i vazomotornih tegoba. Počinje 4 do 5 godina prije menopauze (oko 45. godine) i obuhvaća prvih pet godina postmenopauze.

Klimakterij (grč. klimakter = promjena) je razdoblje u kojem se postupno gasi funkcija jajnika. U perimenopauzi i klimakteriju koji se dobno uglavnom podudaraju jedino je jasno određena pojava menopauze (2).

Prijelazno (tranzicijsko) razdoblje prema menopauzi počinje već 10 godina prije posljednje menopauze u životu. Tada počinje opadati reprodukcijska sposobnost žene. Osam godina prije menopauze bilježe se značajne hormonske promjene, a četiri godine prije učestali su poremećaji menstruacijskog ciklusa s brojnim kliničkim znakovima. Ovo posljednje razdoblje se zbog kliničkog značenja i posebno označava i naziva premenopauza (2).

U posljednjim godinama pred menopauzu prevladavaju produljeni ciklusi – oligomenoreja. U tih poremećaja ciklusa skraćuje se ili produljuje folikularna faza. Ti poremećaju ciklusa dovode do disfunkcijskog krvarenja iz maternice, ali i patoloških promjena endometrija (2).

Poslije 40. godine granuloza stanice folikula proizvode sve manje inhibina A i B. Njegova je razina nakon 45. godine za 40% niža nego ranije. To je razlog što postupno raste razina FSH (najčešće >12 i.j./L). Razina LH je još nekoliko godina normalna i nepromijenjena.

3.1.1. HORMONSKE PROMJENE U PREMENOPAUZI

Hormonske promjene u premenopauzi su:

- povišen FSH, normalan LH
- povišen E2
- nizak P4
- pad DHEAS (postupno pada od 25.godine života).

Povišeni estradiol povezan je s kratkom folikularnom fazom, kraćim ciklusima, debljim endometrijem, mastodinijom i probojnim krvarenjima (spotting) (2).

Prestankom folikulogeneze i menopauzom razina gonadotropnih hormona se značajno povisuje u cirkulaciji. Ranije i više raste razina FSH, a tek kasnije LH. Razina FSH iznad 10

i.j./L sve je češća nakon 40. godine života. Ona uvijek ukazuje na rezistentnost folikula. Poslije 45. godine FSH značajnije raste (12 do 15 i.j./L) i takve su vrijednosti obično stalne pet godina prije menopauze.

Razlike u razini FSH i LH nastaju zbog niske razine inhibina i estradiola, ali i 8 puta bržeg izlučivanja LH iz krvotoka.

U petom desetljeću žene blago ali trajno opada izlučivanje gormona rasta – GH. To vrijedi i za slabljenje funkcije zone retikularis nadbubrežne žlijezde. Zato je zamjetljiv pad proizvodnje androgena u nadbubrežnoj žlijezdi dehidroepiandrosterona i njegova sulfata (DHEA i DHEAS) koji su u sve nižoj razini do u duboku starost (2).

Starenjem najčešće pada razina globulina koji prenosi spolne hormone (SHBG). Time se mijenja i aktivnost estradiola i testosterona, koje on prenosi cirkulacijom.

Posljednju jednu do dvije godine pred menopauzu folikuli su sve rezistentniji i nekvalitetniji. Bilježi se daljnji pad razine inhibina, ali sada i estradiola. FSH dalje raste, a počinje i blagi rast LH. Poznato je kako takva neravnoteža i poremećen odnos estrogena, progesterona i androgena utječe i na funkciju središnjeg živčanog sustava (SŽS). Te su prmjene uzrok čestih i ne potpuno razjašnjenih psiho-neuro-endokrinoloških sindroma (2).

Promjene u proizvodnji i aktivnosti hormona uzrok su sve češćih subjektivnih smetnji i kliničkih tegoba žena u klimakteriju i premenopauzi. To su:

- vazomotorne tegobe – valovi vrućine, noćna znojenja i dr. sve ih intenzivnije osjeća 30 do 60% žena te dobi
- promjene funkcije SŽS-a – promjene ponašanja, depresije, slabljenje ponašanja i koncentracije
- umor i fizička slabost
- debljanje i preraspodjela masti
- urogenitalne smetnje i pad libida

- promjene kose i kože.

Neuredna krvarenja iz maternice u perimenopauzi se javljaju sve češće nakon 40. godine života, a posebno nakon 45. godine. Produženo djelovanje estrogena, povišeni estradiol u premenopauzi, anovulacije, loša funkcija žutog tijela, niska razina progesterona najčešće su uzroci neurednih krvarenja iz maternice (2).

U svakog neurednog krvarenja u perimenopauzi valja isključiti premaligne i maligne promjene endometrija.

3.2. ENDOKRINOLOŠKE I KLINIČKE ZNAČAJKE POSTMENOPAUZE

3.2.1. DIJAGNOZA POSTMENOPAUZE

Postmenopauza je razdoblje koje započinje godinu dana nakon zadnje menstruacije. Za to razdoblje značajan je postupni pad spolnih steroida, a on počinje u trećoj godini nakon menopauze. Ovarij više ne izlučuje estrogene, premda ih možemo naći do 75. godine života. Nov izvor estrogena je estron, koji nastaje perifernim stvaranjem androstendiona u masnom tkivu i endometriju, a izlučuju ga ovarij i nadbubrežna žlijezda. Stupanj pretvaranja androstenodiona u postmenopauzi je četiri puta veći nego u mlade žene i nalazi se u proporciji s tjelesnom težinom (5).

Laboratorijski nalazi u kojima su vrijednosti FSH od 30 ili više i.j./L ukazuju na postmenopauzu. Ni visoke doze estrogena, korištene u postmenopauzi, ne mogu sniziti razinu FSH, jer njega kontrolira inhibin. Zato mjerenje FSH kako bi se kontrolirala doza estrogena u hormonskom nadomjesnom liječenju nema smisla (2).

3.2.2. ENDOKRINOLOŠKE ZNAČAJKE POSTMENOPAUZE

U postmenopauzi su promijenjene endokrinološke funkcije SŽS-a, jajnika, nadbubrežnih žlijezda i masnog tkiva. Pritom su poremećene i promijenjene proizvodnja hormona, razine

slobodnih i vezanih hormona u cirkulaciji, razine receptora i njihova funkcija. Time se bitno mijenja aktivnost pojedinih hormona (2).

3.2.2.1. SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Već prvi mjesec nakon menopauze, razina FSH je 10 do 20 puta viša nego u ranoj folikularnoj fazi ciklusa. LH poraste 3 do 5 puta. Razina gonadotropina najviša je dvije do tri godine nakon menopauze. Gonadotropini, posebno LH, potiču stromu jajnika na prozvodnju androgena. To je djelovanje održano do duboke starosti (2).

Pad razine hormona rasta – GH znatno jače je izražen u postmenopauzi. Nakon 65. godine života razina GH je niža za 30 do 40% od razine prije 25 godina. Promjene razine hormona rasta do kojih dolazi tijekom starenja sudjeluju i u bitnim promjenama u sastavu tijela. Gube se mišićna (za 20 do 50%) i koštana masa (za 20%). Istodobno i za 100% raste masno tkivo i preraspodjeljuje se prema abdominalnoj masti (2).

U postmenopauzi se snižava razina adrenokortikotropnog hormona – ACTH. Starenjem se snižava i remeti noćno izlučivanje melatonina i prolaktina (2).

3.2.2.2. JAJNIK

U postmenopauzi jajnik više nema folikula te prestaje proizvoditi estradiol - E2 i progesteron – P4. Točnije, njihova je koncentracija u cirkulaciji minimalna. Razina estradiola u krvotoku je 10 do 20 pg/ml. Estradiol uglavnom nastaje iz estrona. Nedostatak estradiola u postmenopauzi smatra se središnjim zbivanjem za niz poremećaja i kliničkih promjena (2).

Nasuprot tome jajnik pod utjecajem visoke razine LH u postmenopauzi i dalje proizvodi značajnu količinu androgena. Jajnik proizvodi istu ili tek nešto manju (10%) količinu testosterona, androstendiona i DHEA. Tako jajnik u postmenopauzi nije neaktivna žlijezda, već je njegov doprinos ukupnoj količini androgena jednak onome u generativnoj dobi (2).

Testosteron se snažno veže na SHBG te ostaje duže u cirkulaciji. Izlučivanje androstediona je puno brže zbog njegova slaba i samo djelomična vezanja za taj globulin (2).

Ako želimo objektivno istražiti stupanj iscrpljenosti jajnika potrebno je odrediti razinu estradiola, inhibina A i B, razinu aktivina A, a neizravan test je i razina FSH (2).

3.2.2.3. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA

U postmenopauzi bilježi se značajan pad proizvodnje DHEA, DHEAS, testosterona i androstediona. U generativnoj dobi u nadbubrežnoj žlijezdi proizvodi se 25% ukupnog testosterona i 50 do 60% androstendiona. DHEA i DHEAS su gotovo isključivo hormoni koji nastaju u toj žlijezdi (samo 5 do 6% DHEA proizvodi se u jajniku). Iako su to androgeni slabije aktivnosti, značenje im je veliko. Oni utječu na važne funkcije mozga (ponašanje, učenje, pamćenja, san i dr.), ali i na aktivnost drugih sustava (2).

Starenjem u žena u postmenopauzi vrijednosti kortizola rastu za 15–20% (4).

3.2.2.4. MASNO TKIVO

Masno tkivo neobično je važno u postmenopauzi jer ima održanu endokrinološku i i parakrinu aktivnost. Žena se starenjem deblja oko 1 kg godišnje pa je 60-70% žena u postmenopauzi pretilo. Masno tkivo u postmenopauzi proizvodi 95% ukupne količine jedinog estrogena, estrona (E1) i 70% testosterona, što znači da je masno tkivo glavni proizvođač steroidnih hormona u starijih žena. Adipociti stvaraju i poseban hormon – leptin. Cirkulirajući estrogeni potiču preraspodjelu masti prema ginekoidnoj distribuciji, a androgeni prema androgenoj pretilosti. Masno tkivo proizvodi i brojne citokine te faktore rasta (4).

U masnom tkivu iz androstendiona stvara se estron. Takva konverzija je pojačana u postmenopauzi, te estron postaje glavni estrogen. Na aktivnost aromataze pozitivno utječe kortizol. Hipertiroidizam također povisuje konverziju u estron (2).

Promijenjene razine gonadotropnih hormona, E2, androgena i inzulina u postmenopauzi dovode do preraspodjele masnoga tkiva. Kada je odnos opsega struka i bedara u žene >85, to govori o muškoj (androidnoj) preraspodjeli masti. Takva preraspodjela masti povećava opasnost od pojave hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, raka endometrija i raka dojke (2).

3.2.2.5. HIPO- i HIPERANDROGENA STANJA U POSTMENOPAUZI

Oko 15 do 20% žena te dobi pokazuje znakove hiperandrogenizma, a u 80 do 85% postoji manjak androgena – hipoandrogenizam. Žene s povišenom androgenom aktivnošću najčešće su već ranije prepoznate kao one koje imaju sindrom policističnih jajnika. U njih ćemo naći klimakterične akne, masnu kožu i kosu, facijalni hirzutizam, gubitak kose, androidnu raspodjelu masti. Uz povišenu razinu LH u postmenopauzi proizvoditi će se više androgena. Viši slobodni testosteron i dihidrotestosteron izazvati će hiperandrogenizam. U tih žena postoji i znatno veća opasnost od kardiovaskularnih bolesti (2).

Nasuprot tome većina će žena u postmenopauzi biti hipoandrogena. U njih je pojačana redukcija mišićne mase, smanjene aktivnosti SŽS-a, umorne su, teže se koncentriraju i slabije pamte, opada im libido, gube se pubičnu dlake. U hipoandrogenih žena u postmenopauzi brže dolazi do urogenitalne atrofije i osteoporoze. Potrebno je razmisliti koji je način liječenja u tih žena najpovoljniji, jer će estrogeni povisiti spolne hormone, a to će dovesti do daljnjega slabljenja androgene aktivnosti (2).

3.2.3. KLINIČKE PROMJENE U POSTMENOPAUZI

Zbog nedostatka estradiola, ali i niza drugih hormonalnih promjena u postmenopauzi nastaju brojni simptomi i razne posljedice izazvane tim nedostatkom. To su

rani (akutni) simptomi:

- vazomotorni – valovi vrućine (valunzi), noćna znojenja, palpitacije, glavobolje, nesanice

- psihički – razdražljivost, tjeskoba, depresija, emocinalna nestabilnost, zaboravljivost, slabljenje koncentracije i pamćenja, pad libida
- estetski – hipo- ili hiperandrogenizam, suha koža, kosa i nokti, bore na koži

srednjoročne posljedice (nakon 5 godina):

- urogenitalne promjene – atrofija, dispareunija, poremećaj mokrenja
- koža – daljnje napredovanje promjena
- promjene u zglobovima

kasne (kronične) posljedice:

- kardiovaskularne bolesti
- osteoporoza
- promjene osjetila, zubi
- senilna demencija (2).

Posljedice hormonskih promjena nakon posljednje menopauze u životu brojne su i trajno progresivne. Kratkoročne i rane posljedice najčešće su i brzo dovode do nekvalitetnog života. Prvi i najčešći znak opadanja razine hormona je umor (2).

Niski estrogeni, melatonin i progesteron produljuju promociju sna, čine ga površnim i kratkotrajnim. Posebno je oštećen REM-san. Hormonske promjene u 15% žena induciraju i tzv. sleep apnoe (prestana disanja u snu). Polovica žena u postmenopauzi navodi da se stalno noću bude, a 75% trajno su neispavane (2).

Niski estrogeni, a često i poremećen odnos E2/P4 utječu na poremećaje noradrenergičnog i serotoninergičnog sustava u mozgu. To su svakako važni kofaktori u nastanku depresija (2).

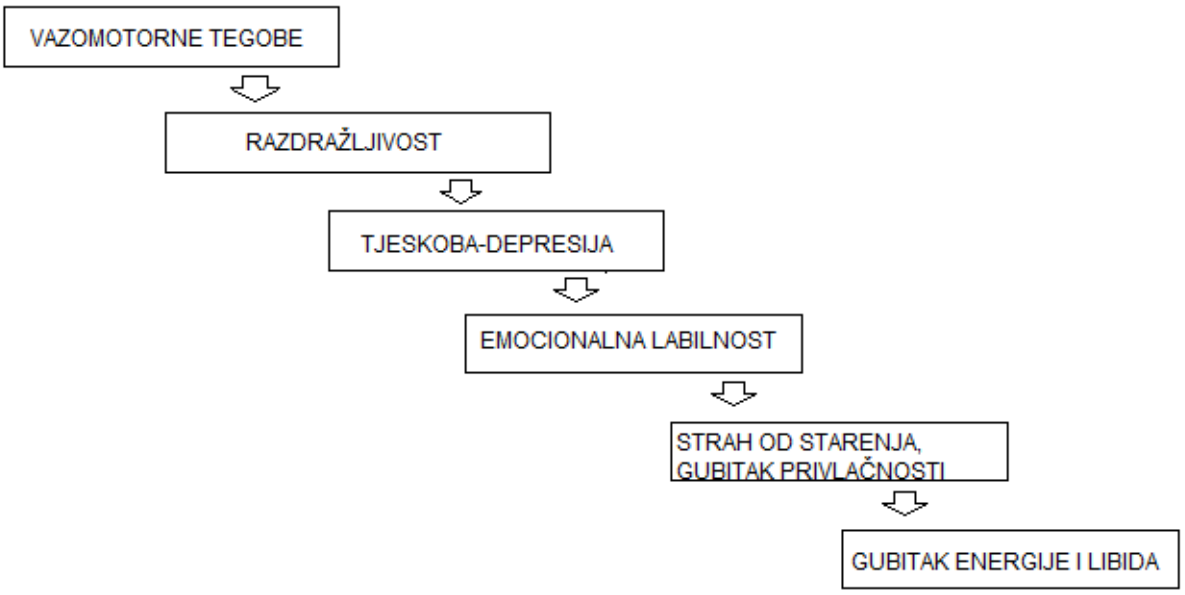
Najčešća posljedica deficita estrogena urogenitalna je atrofija (UGA) koju ima 80 do 100% žena koje su 5 do 10 godina u postmenopauzi. Kako UGA ne donosi ozbiljniji zdravstveni rizik, te se smetnje često od liječnika, ali i pacijentica, umanjuju ili ignoriraju.

Dokazano je da estrogeni stimuliraju laktobacile u rodnici, uspostavljaju ravnotežu bakterijskog ekosustava vagine, smanjuju dispareuniju i povisuju libido. Oni povisujju količinu elastičnog tkiva i kolagena (tip I i III) oko uretre, smanjuju disuriju i učestalost uroinfekcija i stresne inkontinencije urina. Primjenom sistemskih ili lokalnih estrogena može se očekivati 60-80% poboljšanja subjektivnih ili objektivnih smetnju UGA.

Nedostatkom estrogena smanjuje se debljina, elastičnost i vlažnost kože. Napreduje perutanje, sklonost ozljedama i brzo se stvaraju bore. Kosa postaje tanka, lomljiva i suha, a u većini žena se prorjeđuje. Nije rijetko da zbog povišene razine slobodnih androgena i njihova metabolizma u koži dolazi do porasta facijalne dlakavosti. Perimenopauzalni hiperandogenizam dovodi do klimakteričnih akni i androgene alopecije. Gubitak pubične dlakavosti odraz je pada androgena (2).

Višegodišnji deficit estrogena i androgena oštećuje kognitivne funkcije mozga. Gubitak modulirajuće uloge steroidnih hormona u hipokampusu dovesti će do slabljenja memorije, verbalne memorije i koncentracije. Doprinos tom oštećenju hipokampusa daje i porast kortizola.

Valovi vrućine, noćno znojenje i nesanice su glavne smetnje koje ruše kvalitetu života žene te dobi (slika 2) (2).



Slika 2. Domino efekt – psihičke tegobe u postmenopauzi (2)

Zbog starenja žena, a dijelom i nedostatka estrogena, sve brže napreduju najznačajnije metaboličke bolesti, kardiovaskularne bolesti i osteoporoza. Najbrže napredovanje ateroskleroze i osteoporoze bilježimo u prvih 5 do 7 godina postmenopauze. Deset godina kasnije, gotovo polovina žena boluje od koronarne srčane bolesti i/ili generalizirane osteoporoze. Više od 80% svih zloćudnih bolesti žena nastaju nakon 55. godine života, a incidencija im je najviša u 7. desetljeću.

Način života sa štetnim životnim navikama ubrzava starenje i povisuje zdravstvene rizike u žena. Rizici su ozbiljno povišeni uz:

- debljinu
- pušenje cigareta
- prekomjerno korištenje alkohola
- neprimjerenu prehranu
- tjelesnu neaktivnost i
- intelektualnu neaktivnost.

4. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE U POSTMENOPAUZI

Hormonsko nadomjesno liječenje ima važnu ulogu za sve žene s nedostatkom estrogena. To su žene reprodukcijske dobi s kroničnim anovulacijama, s prijevremenom menopauzom, te žene u klimakteriju i postmenopauzi. Većina negativnih događaja povezana je s razinom serumskog estradiola manjom od 50 pg/mL. Cilj hormonskog nadomjesnog liječenja je olakšati menopauzalne simptome, ponajviše valove vrućine. Ostali simptomi uključuju promjenu raspoloženja, depresiju, vaginalnu atrofiju, poremećaj spavanja i tegobe sa zglobovima (6).

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) podrazumijeva primjenu estrogena (s progesteronom u žena s uterusom). Kada žena nema maternicu (u 20% odstranjena operacijom) nije potrebno davanje progesterona, već samo estrogena. Takvo estrogensko nadomjesno liječenje ima manju rizičnost. Žene koje imaju maternicu nikad ne smiju dugotrajno dobivati samo estrogene zbog povećana rizika za karcinom endometrija. Hormonsko nadomjesno liječenje najčešće je u perimenopauzi i postmenopauzi, te može biti:

- postmenopauzalno hormonsko liječenje – davanje hormona ženama u postmenopauzi (HNL);

  estrogensko-progesteronsko nadomjesno liječenje (EPNL ili HNL)

  estrogensko-nadomjesno liječenje (ENL)
- sistemsko HNL

  oralno

  transdermalno
- lokalno ENL (6).

Indikacije za HNL su sva ona stanja s trajnijim deficitom estrogena koja stvaraju rizik oštećenja tkiva i organa koji su ovisni o tom hormonu. To su:

- prijevremena menopauza i amenoreje
- simptomi postmenopauze
- urogenitalna atrofija

- prevencija i liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

Brojne studije proučavale su utjecaj HNL na menopauzalne simptome žena u peri- i postmenopauzi. Velika pažnja posvećena je odnosima dobrobiti i poboljšanju kvalitete života nasuprot riziku uslijed uporabe HNL. Najvažnije studije prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Važne studije koje su uključivale peri- i postmenopauzalne žene (7)

STUDIJA	**TIP**	**MJESTO**	**VRIJEME**	**BROJ ISPITANICA**	**DOB; SREDNJA**	**HORMONI**
WHI (E+P)	RCT	SAD	1993-2000	16608	50-79;63	CEE 0,625 mg+MPA 2,5 mg
WHI (E)	RCT	SAD	1993-2004	10739	50-79;63	CEE 0,625 mg
PEPI	RCT	SAD	1989-1994	875	45-64;67	CEE 0,625 mg±MPA 10 mg (1-12 dan)±MPA 2,5 mg QD±P4 200 mg (1-12 dan)
HERS	RCT	SAD	1993-1998	2763	67	CEE 0,625 mg+MPA 2,5 mg
NHS	OBS		1976-		34-59	
MWS	OBS	UK	1996-	1084110	50-64;56	
WISDOM	RCT	UK, Australia N.Zeland	1999-2002	5692	50-69;63	CEE 0,625m g ±MPA 2,5 ili 5 mg
ELITE	RCT	SAD	2004-2013	643	6 g vs.10 g	E2 1 mg oralno
DOPS	RCT	Danska	1990-2008	1006	49,7±2,8	2 mg sint.17-β-estradiola 12 dana, 2 mg 17-β-estradiola+1 mg NETA 10 dana, 1 mg 17-β-estradiola 6 dana ili 2 mg 17-β-estradiola za histerektomizirane

4.1. DOBROBITI HNL

4.1.1. VAZOMOTORNE TEGOBE

U ranim simptomima i posljedicama naglog pada estradiola prevladavaju vazomotorne tegobe. Vazomotorne tegobe počinju tijekom perimenopauze, a maksimalnu frekvenciju i intenzitet postižu 2 godine nakon menopauze. Valunzi su najčešći simptom. Navale vrućine prisutne su u skoro 75% žena u ranoj postmenopauzi, a traju 1 do 5 godine. Više od 10% žena ima valunge 10 godina i dulje (7).

Zbog trajno niske razine estradiola te skokovitog oslobađanja LH dolazi do hipotamalamičkog poremećaja i promjene termoregulacije. Posljedica je periferna vazodilatacija u koži, rast temperature i znojenje. Valunzi traju 1 do 10 minuta, a mogu se javljati i 20 do 30 puta dnevno. Prethode im višeminutni prodromi. Valung završava znojenjem i privremenim padom temperature (2).

Valunzi su češći u noći, za vrijeme sna i u toplijim krajevima. Ako se valunzi javljaju noću remete san i uzrokuju umor, razdražljivot i depresiju (7).

Utvrđeno je kako se 45% žena u ranoj postmenopauzi svaku noć probudi zbog valunga i znojenja. Dvije trećine ih stoga navodi da su kronično neispavane (2).

Nekoliko studija dokazalo je učinkovitost estrogenske terapije u smanjenju vazomotornih simptoma. Randomizirana HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin Estrogen study) studija istraživala je učinak oralnog konjugiranog ekvinog estrogena (CEE) u dozi 0,625 mg/dnevno, 0,45 mg/dnevno, 0,3 mg/dnevno sa/bez medroksiprogesteron acetata (MPA) u dozi 2,5 mg/dnevno i 1,5 mg/dnevno na 241 postmenopauzalne žene. Nakon 3 tjedna uporabe značajno je smanjen intenzitet i broj navala vrućine u usporedi s kontrolnom grupom. Učinak je bio vidljiv u svim kombinacijama CEE i CEE/MPA, uključujući i najniže doze (8).

Visoke doze gestagena (5–10 mg NETA, 20–40 mg MPA ili megestrol-acetata dnevno) učinkovito smanjuju navale vrućine (9).

Pregledom 46 randomiziranih kliničkih studija utvrđeno je kako je tibolon učinkovitiji od placeba, ali manje učinkovitiji od HNL u smanjenju vazomotornih simptoma (10).

Kompletan prestanak valova vrućine tijekom prva tri mjeseca dobar je pokazatelj primjerene estrogenizacije tkiva (4).

4.1.2. PREVENCIJA I LIJEČENJE OSTEOPOROZE

Osteoporoza je sustavna bolest kostiju koju karakteriziraju promjene u mikroarhitekturi kosti, što dovodi do njezine fragilnosti i povećane sklonosti frakturama. Sklonost nastanku osteoporotičnih fraktura ovisiti će o koštanoj masi u vrijeme menopauze i postotku gubitka kosti nakon nje (4).

Gustoća koštane mase (BMD – bone mineral density) postiže svoj vrhunac oko 25. godine života. Od tada blago opada, a svaki dugotrajniji nedostatak estrogena pospješuje njezin pad (amenoreja, dojenje). Nakon 30. godine u većine osoba zapažen je gubitak kosti od 0,7% godišnje. Vrlo je važno kakvom će kvalitetom koštanog sustava žena ući u postmenopauzu, jer se od tada za 1 do 3% godišnje brže gubi koštana masa (4).

Razina estradiola izmedju 7-15 pg/mL povećava mineralnu gustoću kostiju za 12%, te je dva puta niži rizik fraktura. Povišeni SHBG, čime se smanjuje udjel slobodnog aktivnog estrogena, čini RR za frakture od 2.3. Nizak estradiol i visok SHBG, čineći RR za frakture 7.0, značajno povećavaju rizik frakture (4).

PEPI-studija (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) pokazala je da nakon 3 godine uporabe estrogeni povećavaju gustoću kosti, otprilike 5% na razini kralješka i 2% na razini vrata bedrene kosti. Istovremeno u žena koje su primale placebo zapažen je gubitak koštane mase od 2%. Nakon 10 godina uporabe gustoća kosti porasla je za 13% od bazičnih vrijednosti. Protektivni učinak estrogena bilo endogeno bilo egzogeno primijenjenih gubi se 3-5 godina nakon njihove primjene. Stoga je, da bi se postigao maksimalni učinak na kost, potrebno rano započinjanje kao i dugotrajno liječenje (11).

Estrogeni smanjuju rizik za nastanak fraktura za 30-50% ako se koriste dugotrajno i ako su započeti u prve 3 godine od menopauze. S obzirom da se većina fraktura događa u sedmom ili osmom desetljeću života potrebno je provesti liječenje od minimalno 10 godina, pa čak i doživotno. Pozitivan učinak estrogena zapažen je i u žena koje su započele s terapijom nakon 65 godina. Donedavno se smatralo da je minimalna učinkovita doza za prevenciju fraktura 0,625 µg konjugiranih estrogena ili njihov ekvivalent. Novije studije ukazale su da niskodozirni preparati imaju jednak učinak na kost kao i konvencionalni. Uporaba 19-testosteronskih pripravka potencira učinak na kost. Kontinuirano-kombinirana terapija pokazala se učinkovitijom od sekvencijske. Od hormonskih pripravaka kontinuirano -kombinirano liječenje koje u sebi sadrži noretisteron terapija je izbora kod osteoporoze (4).

Za razliku od ostalih progestagena, kao što su MPA i didrogesteron, NETA pojačava učinkovitost estradiola povećavajući BMD (12).

DOPS studija (Danish Osteoporosis Prevention Study) pokazala je smanjenje fraktura na svim lokacijama za 39% nakon petogodišnje uporabe HNL. Porast gustoće kosti uz raloksifen manji je nego uz uporabu alendronata. Studija MORE (Multiple Outcomes od Raloxifen Evaluation) pokazala je da nakon 4 godine uzimanja raloksifena u žena s niskim T-indeksom dolazi do sniženja relativnog rizika za frakturu kralješka za 55%, dok smanjenje rizika u žena s prethodnim prijelomima iznosi 30%. Nije, međutim, došlo do statistički značajna umanjenja rizika za prijelom vrata bedrene kosti, pri kojem je mortalitet najviši. Porast gustoće kosti uz terapiju tibolonom trebao bi biti dostatan da prevenira nastanak fraktura (4).

Petogodišnja uporaba konjugiranog estrogena i medroksiprogesterona dovela je do smanjenja rizika za prijelom kralješka i loma kuka za 34% i ostalih osteoporotičnih fraktura za 23% (13).

U žena koje imaju niski BMI unatoč terapiji HNL-om primjereno je upotrijebiti kombinaciju različitih preparata. Kombinacija raloxifena i alendronata povisila je gustoću vrata bedrene kosti za 3,7% (raloksifen sam 1,7%, alendronat sam 2,7%). Gustoća ostalih kostiju nije se mijenjala dodatkom raloksifena alendronatu. Uporaba raloksifena još je kontroverzna s obzirom na moguće povećanje rizika za nastanak venske tromboembolije (4).

S prevencijom osteoporoze isto tako nije nikada kasno započeti, no rezultat je to bolji što je početak raniji. 25 μg transdermalnog estrogena ili 0,3 mg esterificiranog ekvinog estrogena održati će koštanu masu u 80-85% žena s osteopenijom. Ženama u postmenopauzi sa sporom koštanom pregradnjom potreban je pripravak s gestagenom androgenog podrijetla (noretisteron) (4).

Za procjenu učinkovitosti, nažalost, ne pomaže mjerenje estradiola u plazmi. Zbog razloga koji nisu sasvim jasni, kod istih vrijednosti estradiola u plazmi, u nekih će se žena BMD povećati, a u nekih smanjiti. To napose vrijedi za žene s vrijednostima estradiola manjim od 100 pg/dl. Što je veća vrijednost estradiola, manja je vjerojatnost da će se pojaviti gubitak kosti, ali je zato veća prevalencija nuspojava kao što je osjetljivost i napetost dojki. Prosječne vrijednosti estradiola između 30 i 50 pg/dl trebale bi biti dovoljne za održavanje ili povećanje BMD. Visoke vrijednosti SHBG povezane su s povećanim rizikom za prijelom i treba ih potvrditi kada unatoč dobroj estrogenizaciji perzistira gubitak kosti. U takvim okolnostima, uključivanje androgena preporučljivo je zbog dva razloga; radi smanjenja vezanja spolnih hormona na SHBG i za održavanje anaboličkog učinka androgena. Randomizirana su ispitivanja pokazala kako takva kombinirana terapija povećava BMD kralježnice i kuka značajno više nego terapija samo estrogenom. Danas je poznato da i najmanja količina estrogena ima utjecaja na kost, iako je vrlo vjerojatno da se ispod ekvivalentne količine od 0,3 mg konjugiranog estrogena (0,5 mg mikroniziranog estradiola) gubi njegovo zaštitno djelovanje (4).

HNL se već više od pola stoljeća primjenjuje u žena s nedostatkom estrogena. Iako prevenira gubitak kosti i smanjuje rizik od prijeloma, HNL više nije prva linija liječenja osteoporoze zbog rizika koje donosi ali i postojećih alternativnih načina liječenja (9).

U 43 randomizirane kontrolirane studije sa 4320 ispitanice proučavan je utjecaj fizičke aktivnosti na povećanje gustoće kostiju i smanjenje fraktura u usporedbi s pacijenticama koje nisu bile fizički aktivne. Pronađen je značajan, iako statistički malen, učinak fizičke aktivnost na gustoću kostiju u odnosu na kontrolnu skupinu. Zaključeno je kao je fizička aktivnost siguran

i djelotvoran način kojim se može usporiti gubitak koštane mase u postmenopauzalnih žena (14).

Cochrane Gynaecology and Fertility grupa proučavala je klinički utjecaj HNL u peri- i postmenopauzalnih žena. U istraživanje su bila uključena 22 dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja (RCTs) u kojima je sudjelovalo 43,637 žena. Za smanjenje rizika od prijeloma bio je jedini ishod za koji su pronađeni čvrsti dokazi o korisnom učinku oba tipa hormonske nadomjesne terapije. Ipak, korištenje HNL u prevenciji osteoporoze treba pažljivo razmotriti, preporuča se samo ženama sa značajnim rizikom nastanka fraktura kojima je neestrogenska terapija neprikladna (16).

4.1.2.1. SELEKTIVNI MODULATORI ESTROGENSKIH RECEPTORA

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (engl. selective estrogen response receptor modifiers, SERM) nesteroidni su lijekovi koji se vežu na receptore za estrogen. U različitim tkivima ostvaruju različita djelovanja, odnosno na kost i kardiovaskularni sustav djeluju poput estrogena, dok na tkivo dojke i endometrij iskazuju djelovanje suprotno estrogenu, tj. djeluju kao antagonisti estrogenskih receptora.

Estrogenski receptor je transkripcijski čimbenik za proteine koji su pod utjecajem estrogena. Različite domene receptora različito su aktivirane u različitim tkivima, što je bit djelovanja SERM-ova, a to ima za posljedicu tkivnu specifičnost lijeka. Koncept primjene SERM-ova u terapiji osteoporoze potaknut je spoznajom da tamoksifen, antagonist estrogena u tkivu dojke, djeluje kao parcijalni agonist na receptore za estrogen u koštanom tkivu, te na taj način smanjuje brzinu gubitka koštane mase u postmenopauzalnih žena (15).

Za sada jedini SERM registrirani za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze su raloksifen i bazedoksifen, a nekoliko pripravaka je uključeno u završne stadije kliničkih ispitivanja.

4.1.2.1.1. RALOKSIFEN

Raloksifen je benzotiofen koji se veže na estrogenske receptore i inhibira koštanu razgradnju bez stimulacije endometrija i žljezdanog tkiva dojki u postmenopauzalnih žena. Raloksifen prevenira gubitak kosti i smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 30 – 50 % u postmenopauzalnih žena sa smanjenom koštanom masom što su potvrdili rezultati MORE (Multiple outcomes of raloxifene evaluation) studije. U navedenom istraživanju primjena raloksifena nije bitnije utjecala na rizik nastanka nevertebralnih prijeloma. Tek su kasnije analize pokazale da je u podskupini žena s teškom osteoporozom i ranijim vertebralnim frakturama ipak došlo i do smanjenja učestalosti nevertebralnih prijeloma. U usporedbi s placebom raloksifen je povećao mineralnu gustoću kosti vrata bedrene kosti za 2,1% (60 mg dnevno) i 2,4% (120 mg dnevno), a BMD kralježnice za 2,6% (60 mg dnevno) i 2,7% (120 mg dnevno) (15).

Upotreba raloksifena povezana je s povećanim rizikom razvoja venske tromboze koji je sličan onom pri primjeni hormonske nadomjesne terapije. Odnos rizika i koristi mora se uzeti u obzir kod bolesnica kod kojih postoji mogućnost nastanka venske tromboze. Liječenje raloksifenom trebalo bi se prekinuti u slučaju nastanka bolesti ili stanja koje dovodi do dugotrajne imobilizacije. Liječenje bi trebalo prekinuti u najkraćem roku nakon pojave bolesti ili tri dana prije imobilizacije. Nastavak terapije može uslijediti po izliječenju nastale bolesti i potpune pokretljivosti.

Studija RUTH (Raloxifene use for the heart), provedena u skupini od 10 101 postmenopauzalna žena sa potvrđenom koronarnom bolesti srca ili sa povećanim rizikom za koronarne događaje javljanje vazodilatacije (navala vrućine) bio je 7.8% kod bolesnica koje su liječene raloksifenom i 4,7% bolesnica koje su liječene placebom. Žene sa poviješću kardiovaskularne bolesti ili povećanim rizikom od koronarnih događaja, raloksifen nije utjecao na incidenciju srčanog udara, hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma, ukupnu smrtnost uključujući ukupnu kardiovaskularnu smrtnost, te incidenciju moždanog udara, u usporedbi s placebom. Medutim, uočen je povećani broj smrti od moždanog udara u žena koje

su primale raloksifen. Smrtnost od moždanog udara bila je 1,5 od 1000 žena godišnje u placebo skupini, u odnosu na 2,2 od 1000 žena godišnje u skupini koja je primala raloksifen. Ovaj nalaz treba uzeti u obzir prilikom propisivanja raloksifena postmenopauzalnim ženama koje su imale moždani udar ili koje imaju značajne faktore rizika za pojavu moždanog udara, kao što su tranzitorna ishemijska ataka ili fibrilacija atrija (17).

Raloksifen ne uzrokuje proliferaciju endometrija, ali je kontraindiciran kod bolesnica sa znacima ili simptomima karcinoma endometrija jer u njih sigurnost primjene nije još dovoljno proučena (17).

Žene koje su primale raloksifen imale su povećan rizik venske tromboembolije u odnosu na placebo (relativni rizik bio je 3,1), vrlo slično kao u hormonskom nadomjesnom liječenju. Serumske vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL kolesterola bile su manje u skupinama liječenih raloksifenom, dok serumske koncentracije HDL lipoproteina i triglicerida nisu bile promijenjene. Debljina endometrija bila je slična u skupinama na terapiji raloksifenom i placebo skupini. Primijećeno je i smanjenje učestalosti karcinoma dojke za 76% u populaciji žena s estrogenim pozitivnim receptorima. Navedene rezultate potvrdila je i STAR studija (Study of tamoxifen and raloxifen) koja je pokazala da je raloksifen jednako djelotvoran kao tamoksifen u prevenciji karcinoma dojke (15).

4.1.2.1.2. BAZEDOKSIFEN

Bazedoksifen je indiciran za liječenje postmenopauzalne osteoporoze u žena s povećanim rizikom od prijeloma. Dokazano je značajno smanjenje pojavnosti prijeloma kralježaka; djelotvornost kod prijeloma kuka nije utvrđena (18). Dnevna doza je 20 mg na dan.

Bazedoksifen povećava gustoću kosti i smanjuje rizik za prijelome kralježaka u žena s ranije poznatim prijelomom kralježka za 45% i za 42% u žena s osteoporozom bez ranijeg prijeloma nakon 3 godine liječenja s pozitivnim učinkom na biljege pregradnje kosti i lipidni profil.

Bazedoksifen ne pokazuje rizik od karcinoma dojke ili nuspojava povezanih s dojkom. Dovodi do pogoršanje valova vrućine i grčeva u nogama (19).

Bazedoksifen se ne preporučuje u žena s povećanim rizikom od venskih tromboembolijskih događaja. U kliničkim ispitivanjima najviša je stopa VTE primijećena tijekom prve godine liječenja uz relativni rizik od 2,69 u usporedbi s placebom. Nakon 3 godine relativni je rizik iznosio 1,63, a nakon 5 godina ispitivanja relativni rizik bio je 1,50. Liječenje je potrebno prekinuti prije i za vrijeme produljene imobilizacije (npr. oporavak nakon operativnog zahvata, produljeno ležanje u krevetu) te je terapiju moguće nastaviti tek nakon što je bolesnica u potpunosti pokretna (17).

4.1.3. UROGENITALNA ATROFIJA

Urogenitalni sistem je izrazito podložan funkcionalnim i morfološkim promjenama uslijed manjka estrogena u peri- i postmenopauzi. Estrogeni, a naročito estradiol, ne djeluju samo na urogenitalne ciljne organe putem postojećih estrogenih receptora, već oni i induciraju stvaranje novih, kako estrogenih i progesteronskih, tako i adrenergičkih i kolinergičkih receptora a također utječu dodatno i na njihov senzitivitet (20).

Smanjenjem sadržaja glikogena i nestankom Döderleinovih bakterija pH rodnice ide prema lužnatom od 6,0 do 8,0. Posljedica svega je nastanak suhoće rodnice uz osjećaj žarenja, svrbež, dispareunija i dizurija, što su sve simptomi atrofičnog vaginitisa. Već i manja mehanička oštećenja izazivaju krvarenja, a smanjena otpornost pospješuje infekcije patogenim klicama (20).

Urogenitalna atrofija (UGA) nastaje 5 do 10 godina nakon menopauze i razvija se u oko 50%, a u poodmakloj životnoj dobi i u oko 75% žena. Neke žene razviju simptomatologiju genitourinarnog starenja unutar nekoliko mjeseci nakon nastupa menopauze, dok većini treba nekoliko godina, dok se u nekih te smetnje nikada ne razviju. Simptomi genitourinarnog starenja javljaju se u prosjeku 4,5 godina nakon menopauze (4).

Liječenje estrogenima ima izraziti proliferativni učinak na sve dijelove urogenitalnoga trakta, čiji se učinak temelji na značajnoj koncentraciji estrogenskih receptora u tom tkivu. Estrogeni stimulativno djeluju na glatku muskulaturu mjehura i uretre, kolagena i vezivna vlakna zdjelične i urogenitalne dijafragme, te prokrvljenost zdjeličnih organa i pH vagine. U liječenju urogenitalnih smetnji HNL se može primjenjivati peroralno, transdermalno, subdermalno, transnazalno i vaginalno, pri čemu je serumska koncentracija estradiola od 120 – 200 pmol/L dovoljna za postizanje terapijskoga učinka u bolesnica s UGA (20).

Najčešće korišteni oralni estrogeni su 17-β-estradiol i konjugirani estrogeni (CEE). U transdermalnoj aplikaciji hormonskoga liječenja najčešće se koriste naljepci s estradiolom. Naljepak s 50 μg 17-β-estradiola odgovara peroralnoj dozi od 2 mg. Nedostaci ovakvog sistemskog (peroralnog ili transdermalnog) hormonskoga liječenja su nepravilna krvarenja, slabija suradljivost u starijih osoba, medicinske kontraindikacije, kao i slabije ublažavanje simptoma UGA od lokalne terapije estrogenima (20).

Promatrajući 129 žena u olakšavanju simptoma vaginalne atrofije, vaginalne tablete s 25 μg 17-β-estradiola (Vagifem) pokazale su ekivivalentnost s 1,25 mg CEE iz vaginalne kreme (Premarin). Povećanje serumske koncentracije estrogena i smanjenje FSH nađeno je više u žena koje su koristile vaginalnu kremu ($p<0,001$). Također je nađeno manje proliferacije endometrija i hiperplazija u žena koje su koristile vaginalne tablete. Vaginalne tablete pokazuju lokalni učinak, bez značajnog sistemskog povećanja koncentracije estradiola i bez nuspojava estrogena. Terapiju vaginalnim tabletama žene su bolje prihvaćale i kod njih je bila manja stopa odustajanja od terapije (10%) u usporedbi s terapijom vaginalnom kremom (30%) (21).

Lokalno vaginalno liječenje UGA visoko je učinkovito i predstavlja metodu izbora. Lokalna dnevna doza vaginalnog estradiola je 7 – 10 puta manja od uobičajene dnevne doze transdermalnog estradiola. Idealno liječenje simptoma UGA sastoji se u primjeni estrogena, koji ima dobar lokalni učinak, bez posljedičnoga porasta serumskoga estradiola. Stoga se u svrhu lokalne terapije UGA koriste estradiolske vaginalete u niskim dozama, estradiolski prsten (pesar), te estriolska mast. Lokalna primjena vaginaleta koje sadrže 25 μg 17-β-estradiola

pokazala se optimalnom u liječenju UGA, budući da evidentno povećava maturacijski indeks vaginalnoga, ali i epitela uretre, te time u 80 – 95% smanjuje vaginalnu atrofiju, dok u 50 – 70% smanjuje simptome uretralne atrofije (20).

Vaginalne tablete koje sadrže 10 μg estradiola oslobađaju od simptoma vaginalne atrofije, ali ne i od atrofičnih promjena u uretri (4).

Ženama koje koriste sistemsku hormonsku terapiju, a imaju znakove UGA, a takvih ima čak 40 – 50% u postmenopauzi, trebalo bi u terapiji dodati, u prvih nekoliko tjedana, 2x tjedno vaginalete s 25 μg 17-β-estradiola, bez povisivanja sistemske doze, a zatim reducirati na 1x tjedno, zbog mogućeg krvarenja iz uterusa (20).

Vaginalno estrogeno liječenje postmenopauzalne UGA mora se provoditi uza sve mjere opreza koje vrijede i za peroralno HNL. Pri vaginalnom estrogenom liječenju nužno je kontrolirati serumsku razinu estrogena i ultrazvučnu debljinu endometrija (4).

Vaginalna primjena 17-β-estradiola u obliku vaginalnih tableta u dozi od 25 μg vrlo je prikladan način liječenja UGA kojim se postiže zadovoljavajuća razina liječenja i metoda je vrlo prihvatljiva i dobro podnošljiva (4).

Intradermalni ili subdermalni implantati i transnazalni sprejevi u našim prilikama nisu naišli na širu primjenu (4).

Vaginalni estrogeni za 6 do 12 mjeseci znatno poboljšavaju (umanjuju):

- 60–85% simptome – znakove vaginalne atrofije
- 50–70% simptome – znakove urinarne atrofije, neke urodinamičke parametre i inkontinenciju
- rizik rekurentnih uroinfekcija.

Spolna disfunkcija žena u postmenopauzi, posebno umanjeni libido, učinkovito se liječi tibolonom koji ima blago androgeno djelovanje. Za tu indikaciju mogu se koristiti i androgeni.

Ospemifen je selektivni modulator estrogenskih receptora, nedavno odobren od FDA za liječenje umjerenih do ozbiljnih simptoma dispareunije i od EMA za umjerene do ozbiljne

urogenitalne simptome u postmenopauzalnih žena koje ne podnose lokalnu estrogensku terapiju. Lijek je u fazi III kliničkog ispitivanja na 4649 pacijentica pokazao dobar učinak na subjektivne i objektivne simptome. U pretkliničkim i ranim kliničkim ispitivanjima utvrđen je negativni ili neutralni učinak na napetost dojke, ali su potrebna dodatna ispitivanja kako bi potvrdila sigurnost ospemifena (22).

Za iste simptome vaginalna primjena 0,5% dehidroepiandrosterona (DHEA) (6,5 mg dnevno) (Prasterone®) pokazala je značajno smanjenje simptoma vulvovaginalne atrofije i dispareunije, te povećanje libida. Nakon faze III kliničkih ispitivanja, vaginalna primjena DHEA pokazuje značajne dobrobiti i poboljšava kvalitetu žena u postmenopauzi (23).

Za ublažavanje vulvovaginalne atrofije i dispareunije danas se najčešće koriste vaginalni ovlaživači i lubrikanti. Vaginalni ovlaživači, na bazi vode, koriste se u obliku tekućina, gelova ili ovula i mogu se koristiti svakodnevno uz pravilnu primjenu. Vaginalni lubrikanti djeluju kraće a koriste se za smanjenje dispareunije prije ili za vrijeme seksualne aktivnosti (24).

Rizik od pojave uroinfekcije u postmenopauzalnih žena raste sa smanjenjem razine estrogena. U 9 studija koje su obuhvaćale 3345 žena uporaba oralnih i vaginalnih estrogena smanjila je pojavu rekurentnih uroinfekcije u usporedbi s placebom (25).

U 34 studija s uključenih 19 000 žena od kojih je 9 000 žena koristilo estrogene. U većini tih studija nađeno je značajno poboljšanje simptoma inkontinencije u žena koje su koristile vaginalne estrogene u usporedbi s placebom. Nasuprot tome, u dvije velike studije oralni estrogeni su pogoršali simptome inkontinencije (26).

4.1.4. DEBLJINA

Hormonsko nadomjesno liječenje usporava debljanje u postmenopauzi. Prema nekim studijama, debljanje je u korisnica HNL-a dvostruko manje. Deblje žene u postmenopauzi, u studiji WHI koje su koristile HNL, imale su niži rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti i raka

dojke od očekivanog (19). Takav se zaključak nameće kad usporedimo rizike samo debljine i rizike kada pretile žene uzimaju HNL (tablica 2) (13).

Tablica 2. Relativni rizik za neke bolesti u debelih žena s HNL (13)

Bolest	relativni rizik – RR debljina	relativni rizik - RR debljina i HNL
venska tromboembolija	3,2	2,1
koronarna srčana bolest	3,5	1,24
moždani udar	2,0	1,31
dijabetes	3,2	0,7
rak dojke	1,5	1,24

Istraživanje PEPI pokazalo je da žene koje koriste HNL dobivaju manje na težini od žena u postmenopauzi koje ne koriste HNL (11).

Smanjenje incidencije šećerne bolesti, niže razine inzulina i bolja osjetljivost tkiva na inzulin mogu biti razlozi usporenog dobivanja na težini korisnica HNL (27).

Cochraneova meta analiza koja je obuhvatila 28 istraživanja u kojoj je sudjelovalo 28 559 žena pokazala je da terapija estrogenom i HNL ne utječu na tjelesnu težinu i BMI (body mass index) (28).

4.1.5. ŠEĆERNA BOLEST

Incidencija šećerne bolesti tip 2 u žena naglo raste u perimenopauzi što se očituje više od 60% većom prevalencijom u žena nego u muškaraca dobi 55-64 godina. Godine nakon menopauze nezavisni su rizični čimbenik za intoleranciju glukoze. Opservacijske studije u žena koje postmenopauzalno uzimaju estrogensko nadomjesno liječenje pokazale su manju incidenciju šećerne bolesti i netolerancije glukoze u odnosu na njihove vršnjakinje (4).

Smatra se da kratkotrajna suprafiziološka primjena estrogena negativno utječe na toleranciju glukoze zbog supresije prve faze sekrecije inzulina, porasta inzulinske rezistencije, te porasta aktivnosti glukokortikoida. Tim kratkotrajnim učincima estrogena suprotstavlja se dugoročni pozitivni učinak očuvanjem inzulinske sekrecije i homeostaze glukoze.

Dvije velike studije, HERS i WHI, dokazale su neočekivano smanjenu učestalost šećerne bolesti. Tako je HERS studija dokazala da su postmenopauzalne žene s koronarnom arterijskom bolesti, koje su koristile kombinaciju CEE i medroksiprogesteron acetata, imale 35% manju učestalost šećerne bolesti tijekom četverogodišnjeg perioda u usporedbi sa ženama u kontrolnoj skupini. EP faza WHI ispitivanja je pokazala statistički značajno smanjenje incidencije šećerne bolesti tip 2 (21%) što predstavlja 15 slučajeva godišnje manje na 10 000 žena koje uzimaju kontinuiranu HNL. E faza WHI ispitivanja pokazala je smanjenu incidenciju šećerne bolesti tip 2 za 12% što iznosi 14 slučajeva godišnje manje na 10 000 žena.

Smatra se da estrogeni potiču hipertrofiju i hiperplaziju gušterače i time povećavaju inzulinski odgovor na glukozu. Estrogeni, naročito u velikoj dozi, povećavaju razinu glukokortikoida, inhibiraju sekreciju i aktivnost glukagona. U postmenopauzi, manjak estrogena je povezan sa smanjenjem homeostaze glukoze i inzulinske osjetljivosti, pa će stoga primjena estrogenskog nadomjesnog liječenja uspostaviti fiziološku ravnotežu glukoze, porastom razine inzulina i njegove osjetljivosti. Stoga će primjena estrogenskog HNL smanjiti rizik nastanka šećerne bolesti (29).

Osim HERS i WHI studija, i NHS studija pokazala je da korištenje HNL smanjuje učestalost šećerne bolesti za 30%. Dokazano je da bi HNL trebalo započeti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze, kad je dokazana dobrobit takvog oblika liječenja uz minimalne rizike. Niskodozažna HNL poboljšava metabolizam glukoze, poboljšava inzulinsku osjetljivost, snižava homocistein, kolesterol i LDL, te na taj način smanjuje rizik nastanka šećerne bolesti za 20-35%.

Iako su navedene kliničke studije dokazale da HNL smanjuje rizik za nastanak šećerne bolesti, preporuka je da se HNL ne koristi u prevenciji šećerne bolesti s obzirom na dodatne rizične čimbenike koji mogu prevladati potencijalnu dobrobit.

Pregledom 92 publikacije nije pronađena značajna razlika u incidenciji kardiovaskularnih oboljenja, kontroli glikemije, lipidnom profilu, krvnom tlaku i tjelesnoj težine između kontrolne

skupine i skupine koja je koristila HNL tijekom 12 mjeseci u menopauzalnih žena sa šećernom bolešću tip 1 (30).

Studija na 428 žena starijih od 55 godina sa šećernom bolesti pokazala je povećanu pojavnost moždanog udara koristeći CEE u usporedbi s kontrolnom skupinom (31).

Nadzor metaboličkog stanja u žena sa šećernom bolešću uz HNL uobičajen je, prije početka i nakon tri mjeseca treba provjeriti lipidemiju i postotak HbA1c kao osnovne parametre metaboličke regulacije. S početkom terapije potrebno je češće kontrolirati GUK (4).

Trenutni dokazi nisu dovoljni da bi se na temelju njih primjena HNL preporučila isključivo radi prevencije šećerne bolesti tip 2 kod peri/postmenopauzalnih žena (9).

4.1.6. DEMENCIJA I KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI

S povećanjem životne dobi, povećava se rizik za obolijevanje od demencije, od kojih je najučestalija Alzheimerova demencija (AD) i vaskularna demencija (VD). Prevalencija demencije udvostručuje se svakih 5 godina nakon 65. godine života, a manifestiranje bolesti ovisi o prisutnosti čimbenika rizika kod osobe. U žena u postmenopauzi s AD ustanovljene su niže razine estrogena nego u onih bez demencije. Viša razina bioraspoloživog estradiola (nevezana na proteine plazme) nosi niži rizik za kognitivna oštećenja (4).

Žene koje su započele uzimati HNL u četrdesetim godinama života imale su značajno manje kognitivnih oštećenja (4). WEST studija pokazala je da estrogen nema značajan utjecaj na kognitivne sposobnosti u žena s kardiovaskularnim rizikom (10). Stoga se smatra da je uporaba HNL efikasnija u samom početku degenerativnih promjena nego u već uznapredovalom oštećenju neurona. Dugotrajni nedostatak estrogena dovodi do ireverzibilnih promjena u strukturi i funkcioniranju neurona (smanjenja osjetljivost) na koje estrogen ciljano djeluje.

Zapažen je značajan utjecaj estrogenske terapije (17-β-estradiol 1 mg/dnevno) u testovima pažnje, verbalne memorije, vizualne memorije u odnosu na grupu ispitanica iz kontrolne skupine (32).

Premda je većina studija pokazala da su žene koje su uzimale HNL imale niži rizik za razvoj AD, treba uzeti u obzir moguću pristarnost u dizajnu takvih studija: žene koje su uzimale HNL uglavnom su mlađe dobi, imaju viši stupanj obrazovanosti te imaju razvijene bolje dijetetske i životne navike nego žene koje se nisu odlučile za HNL (4).

Studije u kojima je korišten transdermalni estrogen uglavnom su bile negativne, razlog je tomu što trajna izloženost estrogenu može sniziti osjetljivost estrogenskih receptora pa bi ciklička primjena imala u tom slučaju bolji učinak (33).

4.1.7. KOLOREKTALNI KARCINOM

U WHI studiji, rizik od kolorektalnog karcinoma smanjen je uporabom CEE+MPA (43 slučaja kolorektalnog karcinoma u liječenoj skupini nasuprot 72 slučaja u kontrolnoj skupini) (34).

Smanjenje rizika pronađeno je i u epidemiološkim studijama.

Nasuprot tome, nije pronađena značajna razlika u riziku od kolorektalnog karcinoma između liječene skupine koja je koristila CEE i kontrolne skupine (35).

Mehanizam smanjenja rizika od kolorektalnog karcinoma nije poznat, smatra se da estrogen smanjuje razinu žučnih kiselina za koje se sumnja da su kancerogene. Zbog nedovoljnih dokaza i nepoznavanja mehanizma djelovanja, HNL se ne preporuča u prevenciji kolorektalnog karcinoma (7).

4.1.8. UTJECAJ NA KVALITETU ŽIVOTA

U WHI studiji nije pronađeno značajno poboljšanje kvalitete života. Inače, ta studija nije dizajnirana da proučava učinak HNL na vazomotorne tegobe i druge menopauzalne simptome (samo 12% žena je imalo značajne menopauzalne simptome) (36).

U mlađih žena, HNL smanjuje vazomotorne simptome i poboljšava san, ali ne utječe na druge značajke kvalitete života (vitalnost, depresivni simptomi, seksulana funkcija).

Uporabom CEE u žena sa ozbiljnim vazomotornim simptomima došlo je do minimalnog poboljšanja sna, u ostalim parametrima nije bilo razilke (37).

U randomiziranom istraživanju WISDOM (Women's International Study of long Duration Estrogen after Menopause) u simptomatskih korisnica jasno je da HNL poboljšava ukupnu kvalitetu života otklanjajući valove vrućine, poboljšavajući spavanje, raspoloženje i spolnu funkciju (38).

Što se tiče glavnih simptoma u postmenopauzi (vazomotoričkih tegoba, nervoze, poremećaja sna, slabijeg raspoloženja, smanjene dnevne aktivnosti, tegoba s mišićima i zglobovima) potpuno je jasno da su za to estrogeni jedini pravi lijek s vrlo visokim i sigurnim učinkom (39).

4.2. RIZICI HNL

4.2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI (KVB)

KVB su glavni uzrok smrtnosti žena u postmenopauzi, te od njih umire 33 do 50% žena. Za usporedbu, rizik od smrtnog ishoda od kardiovaskularnih oboljenja i osteoporoze 12 do 15 puta je veći nego u oboljelih od raka dojke.

Poznato je da je koncentracija LDL-kolesterola u žena manja od one u muškaraca do 50.-55. godine života. Od tada se brže povećava i od prosječno 55. godine života dalje postaje veća od koncentracije u muškoj populaciji. Razne su studije proučavale utjecaj estrogena na stijenke krvih žila. Rezultati studija su doveli do zaključka kako se 25-50% kardioprotektivnog učinka estrogena pripisuje promjenama HDL-kolesterola, a ostalo utjecaju na vaskularnu stijenku (4).

2000. godine smanjilo se oduševljenje prijašnjim rezultatima uporabe HNL (2). Velika većina znanstvenih i epidemioloških studija potvrdila je kako dugotrajna uporaba HNL u postmenopauzi smanjuje opasnost od kardiovaskularnih oboljenja za 40 do 60% i smanjuje mogućnost fatalnog ishoda infarkta miokarda i moždanog udara za 40 do 50%. Objavljenim rezultatima HERS studije smanjilo se oduševljenje prijašnjim reultatima HNL (2).

Studija Nurses Health Study (NHS) obuhvaćala je 70 553 žena nakon menopauze. U razdoblju od 1976. do 1996. zabilježeno je 1258 velikih koronarnih događaja i 767 cerebrovaskularnih inzulta. U primarnoj prevenciji uspoređivan je učinak 0,3 mg CEE s 0,625-2,5 mg MPA. Smanjenjem doze od 0,625 mg MPA postignuto je značajno smanjenje rizika, ali nije zabilježen dodatni povoljni učinak. U studiji je bilo i 2499 žena s preboljelim infarktom miokarda ili dokazanom aterosklerozom krvnih žila. Rizik recidiva velikih koronarnih događaja bio je u početku 1,25, s vremenom je opadao, pa je nakon više godina bio 0,38, odnosno nakon ukupno 20 godina 0,65 (42). Smatra se da je uzrok tome proinflamatorni učinak HNL, dokazan kasnije. U skupini žena koje su primale oralnu HNL (0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA) primjećen je značajan porast C-reaktivnog proteina za razliku od žena koje su primale transdermalni

pripravak s 2 mg 17-β-estradiola i 2,5 mg MPA. Nakon 6 mjeseci uporabe HNL u postmenopauzalnih žena, razina homocisteina se smanjila za 12,2% (estrogen) i 20,7% (estrogen+progestin) a razina CRP povećala za 100,5% (estrogen) i 93,5% (estrogen+progestin). Na osnovi toga smatra se da proinflamatorni učinak HNL korelira s estrogenskim preparatima i načinom primjene (40).

Očiti odnos estrogena i KVB je složeniji nego se mislilo. Racionalno je prihvatiti stajalište da treba nastaviti s onim što je dokazano da koristi u primarnoj i sekunadarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (41)(42).

U HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) studiji ispitane su 2763 žene s dokazanom ishemijskom bolesti srca prosječne dobi 66,7 g. Njih 1380 dobivalo je 0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA, a 1383 žene nisu dobivale HNL. Tijekom prosječno 4,1 g. praćenja u liječenoj skupini 172 žene dobile su infarkt miokarda ili su umrle od ishemijske bolesti srca, a u kontrolnoj skupini 176 žena. Više ishemijskih događaja zabilježeno je u prvoj (RR 1,52), a manje u četvrtoj (RR 0,67) i petoj godini. Te su se promjene dogodile usprkos značajnom smanjenju LDL-kolesterola i 10%-tnom povećanju HDL u liječenoj skupini. Venska tromboembolija zabilježena je u 32 liječene žene (u kontrolnoj skupini 12) (37).

Treba imati na umu da su žene u HERS studiji bile prosječne dobi 66,7 g, većina ih je bilo pretilo i bolovale su od ateroskleroze. Žene su tretirane dozom hormona koja je predviđena za 15 godina mlađe žene. Žene kontrolne skupine uzimale su više statina, koji dvostruko snažnije snižavaju LDL od hormonske terapije. Studija HERS nije bila dizajnirana tako da bi rezultati mogli sa sigurnošću govoriti o kardioprotektivnosti estrogena (4).

Poslije su objavljeni rezultati ERA studije (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial) u koju je bilo uključeno 309 žena prosječne dobi 65,8 g. s ishemijskom bolesti srca. Nakon 3,5 godine uporabe 0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA nije angiografski nađena razlika između liječene i kontrolne skupine (4).

Američko kardiološko društvo 2001. izdaje smjernice u kojima ne preporuča uporabu HNL u sekundarnoj prevenciji. Ukoliko žena doživi akutnu koronarnu bolest, potrebno je prekinuti HNL. Za primarnu prevenciju ne postoji dovoljno podataka da se HNL započne samo radi prevencije kardiovaskularnih bolesti (4).

Kao podloga su poslužili rezultati ERA pokusa te PHASE i EPAT studije. To su prospektivna istraživanja u kojima su sudjelovale žene u sedamdesetim godinama s uznapredovalom aterosklerozom i visokom učestalošću ranijih kardiovaskularnih inzulta (40-50%). Studije su trajale 2 do 4 godine, svaka je istraživala tek nekoliko stotina žena i utvrdile su da HNL ima isti učinak kao i placebo. Angiografijom i ultazvukom nisu nađena poboljšanja u žilama, tj. ponovno je zaključeno da HNL ne koristi kod sekundarne kardioprevencije. U EPAT studiji (Prevention of AtherosclerosisTrial) iz 2001. došlo je do smanjenje napredovanja ateroskleroze u žena koje su uzimale 1 mg 17-β- estradiola (39).

Randomizirano ispitivanje PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) otkrilo je povoljan učinak HNL na koncentracije HDL kolesterola, ukazujući na smanjenje učestalosti KVB uz primjenu HNL. Čini se kako najveću korist imaju mlađe žene koje su počele uzimati HNL blizu nastupa menopauze. Taj je trend dodatno potvrđen u NHS studiji. U NHS je populacija ispitivanih žena bila mlađa i manje pretila nego u studiji WHI, i u njoj je primjenom HNL postignuto smanjenje učestalosti koronarne bolesti srca za 30%. I dok su u studiji HERS II (Heart and Oestrogen/Progestagen Replacement Study) pronađene minimalne razlike između liječene i kontrolne skupine, zaključeno je kako je sprječavanje kardiovaskularne bolesti moglo biti mnogo uspješnije da je HNL započeto ranije u menopauzi. Progresivnim zahvaćanjem endotela aterosklerozom, on gubi sposobnost odgovora na estrogen .Kada je HNL započeto odmah nakon odstranjenja jajnika, postignuto je smanjenje koronarne ateroskleroze za 50-70%, no odgađanje od čak samo dvije godine poništilo je taj povoljan učinak. Ukoliko postoje drugi rizični čimbenici kardiovaskularnoga rizika, taj učinak može biti pogoršan.

HERS i NHS studije zapravo su dokazale kardioprotektivnost HNL. NHS je pokazala da HNL ima gotovo istu zaštitnu ulogu za koronarnu srčanu bolest kao i korištenje estrogena samih (4).

Najveći kontrolirani randomizirani klinički pokus primarne prevencije koronarne bolesti je WHI studija (Women´s Health Initiative) rezultati koje su objavljeni 2002. godine. Ta studija je prijevremno prekinuta zbog veće učestalosti infarkta miokarda, plućne embolije i moždanog udara u skupini žena koje su dobivale kombinaciju estrogena i progestina. Prema njenim rezultatima kombinacija estrogena i progestina uzrokuje 7 novih slučajeva koronarne bolesti, 8 slučajeva moždanog udara i 8 novih slučajeva plućne embolije u jednogodišnjem razdoblju na 10 000 žena. Prijevremeno je prekinut i dio studije WHI u kojem je ispitivan učinak samih estrogena u žena kojima je odstranjena maternica, i to zbog većeg rizika od moždanog udara u skupini koja je dobivala estrogene (43).

Uspoređujući rezultate tih studija s rezultatima studije WHI, važno je razmotriti prosječan klinički profil bolesnica iz te studije. U njoj je prosječna dob bolesnica bila 63 godine, mnogo viša nego u tipičnih bolesnica, a 75% uključenih žena nikada prije nisu uzimale HNL, 34% njih bilo je pretilo (BMI veći od 30), 36% bolovalo je od hipertenzije, dok ih je 50% bilo bivših ili sadašnjih pušača. Također, postoji mogućnost da je kod žena koje nisu liječene statinima, a u sprezi s visokom dozom HNL-a, došlo do destabilizacije aterosklerotičkog plaka (vulnerabilni plak), što je u konačnici moglo dovesti do neželjenih koronarnih zbivanja. To može objasniti činjenicu zašto se glavnina neželjenih učinaka na srcu u studiji WHI dogodila tijekom prve dvije godine, da bi potom zbivanja bila odgovarajuća kontrolnoj skupini (39). Rani štetni učinci HNL posljedica su prolaznog porasta trombogeneze i nepovoljnog vaskularnog remodeliranja.

U ELITE studiji (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) istraživan je učinak 1 mg estradiola i placeba na dvije grupe žena: jedne 6 godina prije menopauze, druge 10 godina nakon menopauze. Pronađeno je smanjenje debljine intima medije karotidnih arterija u mlađih žena, dok u starijih žena nije bilo promjene. Taj zaključak potvrđuje utjecaja estrogena na kardioprotektivnost u mlađih žena, ali ne i u žene u postmenopauzi (44).

Unatoč takvih rezultata randomiziranih kliničkih pokusa definitivni zaključak o utjecaju hormonskog liječenja na kardiovaskularne bolesti nije donesen, jer su postojale bitne razlike između opservacijskih i randomiziranih istraživanja. U opservacijskim istraživanjima hormoni su propisivani ženama u perimenopauzi s prosječnom dobi ispod 55 godina. Populacija uključena u randomizirana istraživanja bitno se razlikovala, većina žena bila je u kasnoj menopauzi i vjerojatno je već imala razvijenu aterosklerozu. Možda bi randomizirana istraživanja dale drugačije rezultate da su u njih uključene mlađe žene. Takav zaključak podupiru i rezultati dviju randomiziranih studija u kojima hormonsko liječenje nije utjecalo na kardiovaskularni pobol u žena u ranoj postmenopauzi (43).

Kao posljedica ispitivanja WHI još jednom je snažno naglašeno kako hormonsko liječenje treba početi uzimati dovoljno rano i u najnižoj učinkovitoj dozi te odluku o potrebi nastavka njegova uzimanja donositi na osnovu individualne procjene rizika i povoljnih učinaka.

U WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Pilot Study) studiji u žena s nedavno preboljelim koronarnim incidentom, koje su dobile kombinaciju 1 mg 17-β estradiola i 0,5 mg NETA, nije bilo povećanja broja novih koronarnih događaja u sljedećih 12 mjeseci. Zaključeno je da u žena s akutnim koronarnim sindromom takvo HNL može biti sigurno (45).

Randomizirane kliničke studije utvrdile su povišeni rizik za koronarnu srčanu bolest samo u 1. godini uporabe HNL, i u žena starijih od 70 godina. Stoga su zaključile da HNL ne djeluje kardioprotektivno, u što se dugo i čvrsto vjerovalo. Skupni rezultati Women's Health Initiative (WHI), reanalize WHI studije, Nurse's health study (NHS), i metaanalize 23 randomizirana istraživanja nedvojbeno pokazuju da HNL i ENL započeti u ranoj menopauzi djeluju kardioprotektivno. Rizik za KVB postaje značajan ukoliko se s korištenjem HNL započinje u starijoj dobi (19). Učinci kardioprotekcije nisu primarna indikacija za uporabu HNL.

HNL umanjuje kalcifikaciju koronarnih arterija. U žena s hipertenzijom u kojih je indicirano HNL najbolji je izbor kombinacija s drospirenonom. Svakako se HNL ne preporučuje ni za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti (16).

4.2.2. VENSKA TROMBOEMBOLIJA

Venska tromboembolija (VTE) najvažniji je neželjeni učinak hormonskoga nadomjesnog liječenja. Egzogeni i endogeni estrogeni povisuju rizik za VTE, baš isto kao i debljina. U postmenopauzi HNL i ENL stvaraju manji rizik za VTE nego hormonska kontracepcija u mlađih žena. Primjena transdermalne HNL ne dovodi do povišenja rizika nastanka VTE, kao ni tibolon, te su ti preparati liječenje izbora za žene s rizikom za tromboze, a trebaju HNL (19).

Rizik za nastanak VTE za EPL u ukupnoj starosnoj skupini u WHI studiji (49–79 godina) ima omjer rizika RR 2,0, a za EL RR 1,32, dok je za skupinu od 50–59 godina povišenje učestalosti bez značajnosti (46).

Studija HERS zabilježila je značajno veći postotak tromboembolijskih incidenata. Ali niti u WHI, niti u HERS studiji nisu pronađene signifikantne razlike u smrtnosti između korisnica i nekorisnica HNL (4).

Biološke i epidemiološke studije pokazale su da oralna primjena estrogena nosi povišen rizik od nastanka VTE u odnosu na transdermalnu primjenu. Dodatak progestagena još povisuje rizik od nastanka VTE. Različite farmakološke klase progestagena drugačije pridonose riziku od nastanka VTE.

Oralni estrogeni povećavaju rizik od venske tromboembolije tijekom prve godine uporabe. Transdermalni estrogeni, za razliku od oralnih estrogena, ne povećavaju taj rizik. Nekoliko studija potvrđuje veći rizik od venske tromboembolije među ženama koje su koristile estrogen+progesteron nego kod žena koje su koristile samo estrogensku terapiju. Opservacijske su studije pokazale da je primjena mikroniziranog progesterona i didrogesterona sigurnija glede rizika od VTE u odnosu na druge progestine. Među progestinima, derivati norpregnana pokazuju najveći rizik. Smatra se da su transdermalni estrogeni sami ili u kombinaciji s mikroniziranim progesteronom najsigurnija hormonska terapija (47).

Cochranova meta-analiza na 43,637 žena otkriva povećani rizik od venske tromboze sa 2 na 4-11 slučajeva na 1000 žena (16).

4.2.3. MOŽDANI UDAR

Moždani udar (MU) je među prava tri uzroka smrtnosti u svijetu, prvi uzrok inavlidnosti i značajan uzrok demencije i depresije. U Republici Hrvatskoj moždani udar je vodeći uzrok smrtnosti i vodeći uzrok invalidnosti. U mlađih žena od 60 godina, moždani udar je rijedak (4).

Ogranak WHI studije (E-alone Trial) uključivao je 10 739 žena u dobi 50-79 godina koje su koristile CEE ili placebo. Studija je prekinuta prije planiranog završetka zbog povećanog rizika od moždanog udara u grupi koja je koristila EL. EL značajno povećeva rizik od ishemijskog moždanog udara (38 u liječenoj grupi u odnosu na 25 u kontrolnoj grupi žena na 10 000 žena u godinu dana), ali ne i od hemoragijskog moždanog udara (48). Ipak, daljnje praćenje nije pokazalo da hormonsko liječenje utječe na pojavnost moždanog udara (46).

Rezultati WHI Estrogen plus Progestin Trial pokazuju slične rezultate (8 novih slučajeva moždanog udara) kao i ogranak E-alone Trial. Estrogen u kombinaciji s progestinom također povećava rizik od moždanog udara (48).

Vrlo su slični nalazi reanaliza WHI studija za rizik moždanog udara uz primjenu HNL/ENL. Sve randomizirane studije ukazuju da HNL primjenjen u niskoj dozi kao i transdermalna primjena hormona ne povisuju rizik moždanog udara ukoliko se s primjenom hormona započne u perimenopauzi (RR 1,13 CI 0,73-1,76). Poznato je da je grana WHI studije koja je ispitivala učinak estrogena samih prekinuta radi nalaza povišenog rizika za moždani udar – RR 1,31 (CI 0,95-1,97). Godišnji rizik za MU u WHI studiji je za 1‰ žena veći (4).

U WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) studiji sudjelovale su postmenopauzalne žene s prosječnom dobi od 71 g. koje su pretrpjele ishemični moždani udar ili TIA unutar 90 dana od početka uzimanja HNL. Žene su koristile 17-β-estradiol 1 mg/dnevno ili placebo. Nije bilo značajne razlike u pojavnosti moždanog udara ili smrti u liječenoj grupi u odnosu na kontrolnu

grupu (49). Pojavnost fatalnog ishoda uslijed moždanog udara bila je veće u liječenoj grupi, kao i incidencija nefatalnih moždanih udara kod žena koje su već imale pogoršane neurološke funkcije 1 mjesec nakon moždanog udara. Unutar 6 mjeseci korištenja EL povećan je rizik od moždanog udara, ali bez značajne razlike u pojavnosti TIA i nefatalnog udara u odnosu na kontrolnu grupu (10). U studiji HERS, također na ženama s dijagnosticiranom vaskularnom bolešću, nije bilo razlike između onih koje su koristile HNL i kontrolne grupe (37).

Moždani udar bio je i sekundarni cilj istraživanja DOPS studije. U njoj nije dokazano da estradiol samostalno ili u kombinaciji s noretisteron acetatom povisuje rizik za moždani udar (50).

Postoje dokazi da put kojim se primjenjuje hormonsko nadomjesno liječenje može utjecati na vaskularne rizike. Naime, rizik za ishemijski, ali ne i hemoragijski, moždani udar može biti povišen pri oralnoj primjeni HNL, ali ne i kod transdermalne primjene estradiola (27).

Studija na 428 žena starijih od 55 godina sa šećernom bolesti pokazala je povećanu pojavnost moždanog udara koristeći CEE u usporedbi s kontrolnom skupinom (31).

Meta analiza koja je obuhvaćala 4 studije sa 15 432 žene koje su koristile CEE (3 studije) i 17-β-estradiol (1 studija) a 14 582 žena je dobivalo placebo, pokazala je da hormonska terapija povećava rizik od moždanog udara tijekom i nakon korištenja HNL u postmenopauzalnih žena (51).

U usporedbi s placebom, tibolon može povećati rizik moždanog udara u žena starijih od 60 godina (52). LIFT studijom potvrđeno je da tibolon značajno povećava rizik od moždanog udara.

Informacije koje se iščitavaju iz studija koje analiziraju istovremenu pojavu koronarne bolesti i moždanog udara kao sekundarnog događaja, ne pokazuju da HNL prevenira moždani udar. S druge strane, nedavna opservacijska studija zaključuje da je u žena koje koriste HNL smanjena stopa smrtnosti nakon moždanog udara (53).

Može se zaključiti da rani početak HNL/ENL djeluje neuroprotektivno jer je endotel žila još zdrav s visokom gustoćom receptora. Iz istih razloga u tih žena nije povišen ni rizik za moždani udar. Neuroprotekcija ipak ne može biti jedini razlog za uporabu HNL (4).

Kod žena starijih od 65 godina kombinirana hormonska terapija povećava rizik od demencije. Hormonska terpija nije indicirana u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji demenciji, niti za prevenciju pogoršanja kognitivnih funkcija u postmenopauzalnih žena (16).

Smjernice Američkog kardiološkog društva za prevenciju moždanog udara ne preporučuju HNL. Takav zaključak temelje na dokazima izvedenim iz nedavnih studija, iako napominju da HNL ne smije biti uskraćena ženama koje je zahtijevaju zbog bilo kojeg medicinskog razloga, u situacijama kada dobrobiti nadmašuju rizike.

4.2.4. KARCINOM DOJKE

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena i veliki zdravstveni problem u Hrvatskoj i svijetu. Učestalost raste s dobi, a incidencija je najveća nakon 60.-65. godine života. Uzimanje alkohola stvara veći relativni rizik (iako alkohol snižava estrogene) za rak dojke nego HNL. Razvoj karcinoma dojke povezan je s estrogenima, jer je gotovo ekskluzivan za žene, češći u adipoznih žena zbog povišenog estrona i niskog SHBG što povisuje slobodne estrogene. Češći je u žena koje nisu rađale, koje su imale manje trudnoća ili su kasno zanijele. Češći je u žena koje imaju višu gustoću kostiju. Antiestrogeni kao što su tamoksifen i raloksifen snizuju učestalost raka dojke (39).

Dvije trećine žena koje obole od raka dojke starije su od 50 godina. Tada je razina estrogena vrlo niska, a progesteron se gotovo ne proizvodi. Te činjenice svakako se suprotstavljaju teoriji o izravnom učinku steroidnih hormona na rak dojke.

Tumačenje ovisnosti raka dojke o estrogenima i progesteronu nije jednostavno i uvijek vjerodostojno. Postoje prospektivne studije koje pokazuju kako su endogeni estrogeni za 10% povišeni u cirkulaciji, 3 do 8 godina prije dijagnoze raka dojke. Razina estradiola blago je

povišena u perimenopauzi, to je takozvana endogena hiperstimulacija jajnika. Nedvojbeno je ipak da je razina estradiola najviše u reprodukcijskoj dobi, kada tijekom urednih menstruacijskih ciklusa prosječna dnevna razina estradiola iznosi oko 120 pg/ml, a samo pet dana unutar ciklusa ona je ispod 50 pg/ml. Poznate su činjenice o zaštitnoj ulozi trudnoće i ranog porođaja za rak dojke. Teško je stoga protumačiti zašto izrazito visoke razine estrogena i progesterona u trudnoći ne djeluju onkogeno, nego nasuprot tome imaju zaštitnu ulogu.

Povezanost estrogena i raka dojke ne može se dokazati ni gustoćom receptora. Receptore za estrogene ima samo 10-15% tumorskih stanica dojke a za progesteron 15-25% stanica. Postoje i nereceptorski putovi za aktivacijski učinak estrogena. Gestageni u niskoj dozi imaju početno proliferacijsko djelovanje u tkivu dojke senzibilizirajući stanice dojke za učinak epidermalnog faktora rasta (EGF). Ponavljana i viša doza progesterona, te trajnije djelovanje, imaju posve obrnuti učinak. Niske doze gestagena povećavaju mikrovaskularnu gustoću, a potiču apoptozu (4).

Randomizirana WHI studija prekinuta je 2002.g. nakon samo 5,2 godine zbog nalaza o povišenom riziku za rak dojke RR 1,26. U EP-ogranku WHI studije rizik za rak dojke bio je 1,23, dok je u skupini žena bez uterusa koje su uzimale samo estrogene, RR bio reduciran na 0,77 što je na rubu značajnosti, a posebice za žene koje su uzimale estrogene prvi put, RR je iznosio 0,71 u usporedbi sa ženama koje nisu uzimale HNL. Ukupni rizik, čak i uz EPL u WHI u starih i debelih žena bio je 0,8, dok su rizici obolijevanja od raka dojke zbog debljine i konzumacije alkohola višestruko veći (88). Povećani rizik od karcinoma dojke veći je kod žena koje su koristile CEE i MPA nego kod korisnica samo CEE (54).

Povećani rizik od karcinoma dojke vraća se na rizik osobe koja nije uzimala HNL unutar pet godina od prekida liječenja (9).

U europskim studijama nema signifikantnog povišenja RR za rak dojke unutar 5 godina primjene, a tek se nakon toga očituje samo u pojedinima, što govori o važnosti izbora progestagena u EP-režimu HNL. Što je on sličniji prirodnom progesteronu, to je njegov učinak na dojku povoljniji (39).

Rezultati MWS studije pokazuju da desetogodišnja uporaba HNL donosi 5 novih karcinoma dojke na 1000 žena koje su koristile estrogensku terapiju i 19 slučajeva na 1000 žena koje su koristile estrogen-progesteronsku terapiju. Ova opservacijska studija pokazala je da svi oblici hormonskog nadomjesnog liječenja povećavaju rizik od karcinoma dojke počevši od prve godine uzimanja (RR 1,66) (55).

Rezultati WHI studije također su dokazali povećan rizik od karcinoma dojke već od prve godine korištenja HNL. Jedan od razloga prijevremenog prekida te studije bila je i veća učestalost karcinoma dojke u skupini žena koja je dobivala kombinaciju estrogena i progestina. Prema rezultatima WHI studije HNL uzrokuje 8 novih slučajeva karcinoma dojke na 10 000 žena u jednogodišnjem razdoblju. Povećani rizik od karcinoma dojke veći je kod žena koje su koristile CEE i MPA nego kod korisnica samo CEE (RR 0,77). Žene koje su prvi put koristile HNL i kao u mlađih žena uključenih u WHI studiju nije nađen statistički značajno povišen rizik nastanka raka dojke (RR 1,06 odnosno RR 1,19) (19).

NHS studija pokazala je da primjena estrogena i nakon 15 godina korištenja ne povisuje rizik za rak dojke. Neki progestageni (mikronizirani progesteron, didrogesteron) zajedno s transdermalnom primjenom estradiola kao i tibolon ne povisuju rizik za rak dojke. Da bivše korisnice HNL nemaju povišeni rizik za rak dojke, pokazala je i NHS studija (4).

NHS studija utvrdila je da je povišeni rizik za rak dojke samo u onih žena koje uz HNL konzumiraju alkohol (4).

Velika meta-analiza iz 1997. godine koja je obuhvatila 51 epidemiološku studiju sa 160 000 žena dokazala je da HNL povećava rizik od raka dojke i da taj rizik raste s duljinom korištenja. Korištenjem 1,10 ili 15 godina došlo je do 2,6 ili 12 novih slučajeva raka dojke na 1000 žena. Doza od 0,625 mg CEE nije dovela do povećanja rizika od raka dojke (56) (9).

Estrogeni povećavaju gustoću tkiva dojke što može smanjiti učinkovitost izvođenja momografije. Taj učinak je reverzibilan, stoga se preporuča barem 2 tjedna prije mamografije prekinuti uporabu HNL (57).

U Hrvatskoj učestalost raka dojke je u blagom porastu od 15% u posljednjih 10 godina, nevezano za uporabu HNL.

HNL može biti promotor, ali ne i inicijator raka dojke (9). Poznat je i takozvani paradoksni učinak estrogena na dojku, pa tako na početku terapije pri deprivaciji estrogena, može reducirati rak dojke indukcijom apoptoze karcinomskih stanica, a isto tako pozitivan učinak ima i prestanak dulje supstitucije estrogena. Zanimljivo je da je kasniji početak supstitucije estrogena povoljniji za smanjeno obolijevanje od raka dojke (39).

4.2.5. KARCINOM ENDOMETRIJA

Rak endometrija čini 6% svih malignih tumora žena i najčešće je dijagnosticirani ginekološki maligni tumor. Endogeni i egzogeni estrogeni, pretilost i dijabetes poznati su čimbenici rizika. Povišeni rizik postoji ne samo tijekom primjene estrogena nego se proteže i više godina nakon prestanka njihove uporabe.

Postmenopauzalne žene koje koriste estrogensku hormonsku terapiju imaju povećan rizik od karcinoma endometrija. Kako bi se taj rizik smanjio, ženama koje nisu histerektomirane koriste estrogen-progesteron kombinaciju ili tibolon. Progesteron je samo u endometriju potpuni oponent estrogenima.

716 738 postmenopauzalnih žena u V.Britaniji bez karcinoma u anamnezi i bez histerektomije sudjelovalo je u Million Women Study između 1996.-2001. godine. Žene su praćene oko 3,4 godine, tijekom studije je dijagnosticirano 1320 slučajeva karcinoma endometrija. Dokazano je da estrogeni povećavaju rizik od karcinoma endometrija. Progesteroni neutraliziraju neželjeni učinak estrogena na endometrij, bolji učinak korelira s brojem dana korištenja progesterona i prisutniji je kod pretilih žena. U MWS studiji pronađeno je da tibolon povećava rizik od raka endometrija (RR 1,67) (58).

Podaci o vrsti, dozi, režimu i uporabi estrogena nedosljedni su i naizgled bez jasne povezanosti s vrstom preparata, njegovom snagom, kao i bioiskoristivosti. Ipak, korisnice preparata visokih

doza estrogena sklonije su nešto višem riziku nastanka raka endometrija. Uporaba progesterona 10 ili više dana mjesečno smanjuje rizik nastanka raka endometrija. Kontinuirani HNL dovodi do pada relativnog rizika za nastanak raka endometrija u odnosu na sekvencijski HNL. Sličan učinak na endometrij imaju raloksifen i tibolon, koji ne dovode do proliferativne aktivnosti endometrija. Gestagen je potrebno primjenjivati kontinuirano, ili ovisno o vrsti gestagena, dodavati u trajanju duljem od 10-12, odnosno 14 dana tijekom svakog ciklusa (59).

U LIFT studiji, korisnicama tibolona (1746) dijagnosticiran je 1 dodatni slučaj hiperplazije endometrija i 4 dodatna slučaja karcinoma endometrija u odnosu na kontrolnu grupu (1773) nakon 2,7 godina korištenja. U opservacijskim studijama je nađeno da se rizici povećavaju s duljinom korištenja tibolona. Stručnjaci procjenuju o šteti između povećanog rizika od moždanog udara zbog tibolona i povećanog rizika od raka dojke zbog HNL.

Kod žena na kombiniranoj estrogen-progesteronskoj terapiji u WHI studiji nije bilo razlike u prevalenciji karcinoma endometrija u odnosu na kontrolnu grupu (13). Niže doze estrogena i progesterona (CEE/MPA) od onih u WHI studiji također štite endometrij od hiperplazije (60).

Među ženama uključenim u Million Women Study rizik od karcinoma endometrija bio je manji u skupini koja je dobivala hormonsku terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu (43) (61).

Relativni rizik za rak endometrija u žena s uterusom, koje uzimaju samo estrogene više od 10 godina može se popeti i na 8, tj. u tih su žena izgledi da obole od raka endometrija osam puta veći nego u nekorisnica HNL (39).

Kod žena koje još uvijek imaju maternicu, a koje koriste samo estrogensku nadomjesnu terapiju uočen je povećan rizik od tumora endometrija (16).

Rizici za rak endometrija kao i endometralnu hiperplaziju sniženi su uz primjenu kombiniranog estrogensko-progestagenskog liječenja (HNL). Zaštitu za endometrij ima i uterini uložak s levonorgestrelom (LNG-IUS). Rijetko ili prekratko (manje od 12 dana) davanje progestagena u sekvencijskom HNL ne ostvaruje optimalnu zaštitu endometrija. Tibolon također umanjuje rizik za patološke promjene endometrija (19).

4.2.6. KARCINOM JAJNIKA

U WHI studiji pronađen je povećan rizik od karcinoma jajnika (HR 1,58), ali bez statističke značajnosti (62). Ni u HERS II studiji nije nađena značajna povezanost HNL i karcinoma jajnika (37).

Na blago povišenje pojavnosti karcinoma jajnika, koje je svoju značajnost dobilo samo zbog velikoga broja ispitanica, upozorilo je samo dansko prospektivno istraživanje. Ovo istraživanje provođeno je od 1978.-2002. na svim ženama koje su dobile karcinom jajnika. Pronađeno je da HNL povećava rizik od RR 1,32. Dvije godine nakon prestanka primjene rizik je bio jednak onom u nekorisnica (63).

Uporaba HNL koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od nastanka raka jajnika. Rizik od nastanka raka jajnika ovisi o dobi. Na primjer, u žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju HNL u prosjeku otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina. U žena koje primaju HNL 5 godina bit će između 2 i otprilike 3 slučaja na 2000 korisnica (tj. do otprilike jedan dodatni slučaj) (64).

4.2.7. KARCINOM PLUĆA

Prema opservacijskim studijama HNL ima protektivni učinak na rak pluća. U WHI studiji, samo estrogeni su bez učinka, dok je neznatno povišen rizik obolijevanja od adenokarcinoma pluća u korisnica EP-terapije, posebice u starijih žena, pušačica i onih s izraženim rizicima za rak pluća. Žene mlađe od 60 godina nemaju povišeni rizik (65).

Retrospektivnom studijom nađeno je da HNL smanjuje preživljavanje žena koje boluju od karcinoma pluća (66). Žene koje su sudjelovale u WHI studiji, 2,4 godine nakon liječenja imale su povećani rizik od smrti zbog karcinoma pluća.

4.2.8. BOLEST ŽUČNJAKA

U HERS studiji bolest žučnjaka pronađena je u 86 žena dok ih je u kontrolnoj skupini bilo 62.

5. FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

5.1. INDIKACIJE HNL

HNL se može definirati kao liječenje estrogenima samim, estrogenima u kombinaciji s gestagenima ili androgenima, odnosno liječenje bilo kojom tvari koja ima afinitet prema receptorima za spolne steroide kao što su raloksifen ili tibolon.

Indikacije za HNL su sva ona stanja s trajnijim deficitom estrogena koja stvaraju rizik oštećenja tkiva i organa koji su ovisni o tom hormonu. To su prijevremena menopauza i amenoreja, simptomi postmenopauze, urogenitalna atrofija i prevencija i liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

HNL se može primijeniti i u reprodukcijsko doba kod disgeneze gonada, dugotrajne amenoreje, prijevremene menopauze i kirurške menopauze. U žene s gonadalnom disgenezom hormonalna terapija se primjenjuje u svrhu sazrijevanja spolnih karakteristika, postizanja normalne tjelesne visine i povišenja gustoće kostiju. Prekid davanja hormonske terapije povezan je sa svim simptomima koji se javljaju u klimakteriju. Savjetuje se primjena sekvencijskog liječenja. U žena s dugotrajnom amenorejom povećan je rizik za nastanak osteoporoze i stresnih fraktura. Gubitak kosti kod dugotrajne amenoreje događa se po istim načelima kao i u postmenopauzi. Gubitak je najveći tijekom prve godine amenoreje, što ukazuje na nužnost ranog započinjanja sekvencijskog liječenja. Takve pacijentice treba pomno pratiti i prestati s uporabom hormona ukoliko se pojave znaci spontane ovulacije. Zbog dugotrajna manjka estrogena žene s prijevremenom menopauzom imaju povišeni rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze. Ženama u prijevremenoj menopauzi trebalo bi propisati HNL najmanje do prosječne dobi za menopauzu (51 godina) (9). Žene nakon kirurškog odstranjenja imaju jače izražene simptome od žena u prirodnoj menopauzi.

5.2. VRSTE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

Lijekovi koji ulaze u sastav HNL u Republici Hrvatskoj svrstani su po anatomsko-terapijskoj klasifikaciji kao u tablici 3.

Tablica 3. ATK Klasifikacija lijekova (67)

ATK klasifikacija lijekova: G 03 B, G 03 D, G 03 F
G 03 C Estrogeni
G 03 CA Prirodni i polusintetski estrogeni
- estradiol – Estradot, Estrofem, Lenzetto, Linoladiol, Vagifem
G 03 D Progestageni
G 03 DA Derivati pregnana
- medroksiprogesteron – Provera
- progesteron – Crinone, Utrogestan
G 03 DB Derivati pregnadiena
- didrogesteron – Duphaston
- dienogest – Visanne
G 03 F Kombinacije estrogena i progestagena
G 03 FA Kombinacije estrogena i progestagena
- estradiol+noretisteron – Activelle
- estradiol+didrogesteron – Femoston conti
- estradiol+drospirenon – Angeliq
G 03 FB Sekvencijski pripravci
- estradiol+noretisteron – Novofem, Sequidot, Trisequens
- estradiol+didrogesteron - Femoston

Gotovi pripravci HNL registrirani u Republici Hrvatskoj prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Gotovi pripravci HNL registrirani u Republici Hrvatskoj (67)

SEKVENCIJSKO	KONTINUIRANO-KOMBINIRANO	SAMO ESTROGENO
Trisequens	Kliogest	Estrofem 1mg, 2 mg
Novofem	Activelle	Estradot
Femoston 1/10, 2/10	Femoston conti	Lenzetto
Sequidot	Femoston conti mini	Linoladiol
	Angeliq	Vagifem

5.2.1. ESTROGENSKA MONOTERAPIJA

Estrogenska monoterapija primjenjuje se na ciklički način tijekom 21 dana ili kontinuirano tijekom 28 dana, ali kao monoterapija indicirana je samo u histerektomiranih žena. Iznimka su

žene koje su liječene od endometrioze, adenokarcinoma endometrija I. i II. stadija, endometrioidnog tumora jajnika, ali i žene kojima je učinjena supracervikalna histerektomija. Gestagene je potrebno davati i histerektomiranim pacijenticama s visokim rizikom za osteoporozu. Ukoliko se ženama s povišenim trigliceridima daju oralni estrogeni, dodavanje 19-nortestosterona može smanjiti estrogenom inducirano povišenje triglicerida.

5.2.2. SEKVENCIJSKA TERAPIJA

Kod estrogensko-gestagenske sekvencijske terapije imitira se prirodni menstruacijski ciklus, tako da se prvo primjenjuju estrogeni a nakon toga tijekom 10-14 dana estrogeni u kombinaciji s gestagenom. Prekid gestagenske terapije uzrokuje menstruaciji slično krvarenje. Ukoliko se estrogeni i gestageni primjenjuju u dvije faze, radi se o dvofazičnoj sekvencijskoj terapiji, a u tri faze o trifazičnoj terapiji. Kod dvofazičnih sekvencijskih preparata hormoni se primjenjuju 21 dan, a potom slijedi stanka od 7 dana. Ponekad se kod ovih preparata u 7-dnevnom razdoblju pauze zbog pada razine estrogena javljaju subjektivne tegobe i glavobolje. Ako se estrogeni koriste kontinuirano tijekom 28 dana ove nuspojave izostaju. Kod dvofazične terapije estrogeni se primjenjuju uvijek u jednakoj dozi. Kod trifazičnog liječenja estrogeni se primjenjuju u reduciranoj dozi još 6 dana nakon gestagenske faze. Takav, trifazičan način davanja hormona najviše odgovara prirodnom lučenju hormona.

S obzirom na pojavu mjesečnih krvarenja na koja su navikle žene u pre- i perimenopauzi sekvencijski način primjene hormona terapija je izbora za žene koje tek ulaze u klimaketrij.

5.2.3. DUGI PROTOKOL

U žena koje trebaju koristiti a pokazuju simptome nepodnošljivosti vezane uz uzimanje gestagena predlaže se korištenje dugog protokola. Prema takvu protokolu estrogeni se daju kontinuirano tijekom 3 ili 6 mjeseci. Pred kraj ciklusa gestageni se primjenjuju 12-14 dana.

Takvim načinom primjene hormona smanjuje se učestalost krvarenja i nuspojava. Primjena MPA svaka tri mjeseca tijekom jedne godine povazana je s pojavom hiperplazije endometrija između 1,5-4 % slučajeva. Skandinavska studija dugog protokola predviđena da traje 5 godina prekinuta je nakon 3 godine s obzirom na učestalost hiperplazije od 12% žena koje koriste taj protokol treba pomno nadzirati. Predlaže se jedanput na godinu učiniti biopsiju endometrija.

5.2.4. KONTINUIRANO-KOMBINIRANO LIJEČENJE

Krvarenja su jedan od glavnih razloga zbog čega žene odustaju od primjene ili uopće ne žele započeti s uzimanjem HNL-a. Kontinuirano-kombinirano liječenje kod kojeg se gestagen u manjim dozama od sekvencijske terapije uzima svakodnevno uz estrogen dizajnirano je za žene koje ne žele krvariti uz HNL. Ipak, u praksi oko 15-30% žena krvari tijekom prvih 4-6 mjeseci uzimanja ovakve terapije, uključujući spotting. Krvarenje je uglavnom kratkotrajno i oskudno. Povisivanjem doze gestagena ženama koje krvare uz kontinuirano kombinirano liječenje u rijetkim slučajevima postiže se amenoreja. Takvim ženama predlaže se vraćanje na sekvencijsku metodu ukoliko je žena kratko vrijeme u postmenopauzi, uporaba intrauterinog uloška koji luči levonorgestrel ili ablacija endometrija (4).

Ženama u perimenopauzi ne savjetuje se primjena kontinuirano-kombiniranog liječenja s obzirom da su zbog moguće interakcije s endogeno stvorenim hormonima moguća češća i nepravilna krvarenja. Stoga se započinjanje kontinuirano-kombiniranog liječenja savjetuje barem nakon godine dana od nastupa menopauze.

Kontinuirano-kombinirano liječenje pokazalo se učinkovitijim od sekvencijskog u svrhu zaštite kosti. Sekvencijska primjena u starijoj dobi povezana je s većom pojavnosti nuspojava povezanih s dozom gestagena: napetost dojki, zaržavanje tekućine, napuhnutost i depresija. Kontinuirano kombinirano liječenje primjenjuje se u oralnim pripravcima s konvencionalnim ili niskim dozama.

5.2.5. NISKODOZAŽNO KONTINUIRANO-KOMBINIRANO LIJEČENJE

Niskodozažno kontinuirano-kombinirano liječenje primjenjuje se na isti način kao kontinuirano-kombinirano konvencionalno liječenje, samo s nižim dozama. Primjenjena doza od 1 mg estradiola i 0,5 mg noretisteron acetata ili njihovih ekvivalenata daje niz prednosti. Oko 15% žena ima manje nuspojava, što je razlog da dvostruko manje žena prekida uzimanje HNL. Oko 30-40% žena navodi manju napetost dojki u odnosu na konvanecionalno kontinuirano-kombinirano liječenje, glavobolje se javljaju s istom učestalošću kao i u žena koje uopće ne uzimaju hormone, a 90% žena navodi stabilnu tjelesnu težinu. Pojava krvarenja je za 5% manja u odnosu na liječenje standardnim dozama. Od niskodozažnih preparata nakon jedne godine korištenja odustaje 2% pacijentica. Niskodozažno liječenje ima isti učinak na vazomotorne tegobe, urogenitalnu atrofiju, kardiovaskularne bolesti, osteoporozu i SŽS kao i konvencionalno liječenje.

Doze estrogena koje se koriste u niskodozažnom i konvencionalnom liječenju prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Niske i standardne doze estrogena u HNL (19)

ESTROGENI	NISKA DOZA	STANDARDNA DOZA
Oralno estradiol	0,5–1,0 mg	2 mg
Oralno CEE	0,3–0,45 mg	0,625 mg
Transdermalno estradiol	25–37,5 μg	50–100 μg
Transdermalni gel E2	0,5 mg	1 mg
Nazalno estradiol	150 μg	200–600 μg
Estradiol valerat	0,5–1,0 mg	2 mg
Vaginalno tbl estradiol	10–25 μg	10–25 μg
Vaginalna krema estriol	0,5 mg	0,5 mg

Vrlo niska doza (ultra-low) nije uvijek dostatna za antiresorptivni učinak na vratu bedrene kosti, a slabiji je učinak i na valove vrućine (19).

Postojanje minimalnih nuspojava čini niskodozažno liječenje poglavito prigodno za početak primjene HNL u starijoj dobi.

5.3. LIJEKOVI S ESTROGENIM DJELOVANJEM

Estrogeni se mogu svrstati u dvije grupe: prirodni i sintetski. Sintetski estrogeni (etinilestradiol, mestranol, stilbestrol) imaju negativan učinak na faktore koagulacije i metabolizam ugljikohidrata. Estrogeni koji se koriste za HNL uglavnom su prirodni: 17-β-estradiol, estradiol i estriol. Konjugirani ekvini estrogen (CEE) dobiveni iz urina bređih kobila koriste se uglavnom izvan Europe.

Za oralnu primjenu uglavnom se koristi 17-β-estradiol. Pri peroralnoj primjeni 17-β-estradiola u epitelu crijeva i jetri on prelazi u estron, koji u ciljanim organima ponovno prelazi u estradiol. Estrogeni prolazeći kroz jetru aktiviraju jetrene enzime i potiču sintezu određenih globulina (SHBG, TBG). Da bi se izbjegla njegova brza razgradnja, estradiol se esterificira u estradiol-ester (estradiol-valerat, estradiol-benzoat) ili mikronizira. Mikronizirani estradiol postoji u dozi od 1 i 2 mg, estradiol valerat u dozi od 1 ili 2 mg, a CEE u dozi 2,5, 1,25, 0,625 ili 0,3 mg. Dok je metabolizam većine estrogena vrlo sličan estrogenima sinetiziranim u ljudskom organizmu, učinak više od 10 metabolita CEE nije do kraja poznat (4).

Mnogi pripravci estrogena (oralni, transdermalni, intramuskularni, implantacijski i za lokalnu primjenu) dostupni su danas za različite indikacije. Prirodni i sintetski estrogeni dobro se apsorbiraju u probavnom traktu, ali se nakon apsorpcije prirodni estrogeni brzo metaboliziraju u jetri, dok se sintetski estrogeni razgrađuju sporije. Enterohepatička cirkulacija je varijabilna, što čini podlogu za interakcije s lijekovima, s obzirom na to da uporaba antibiotika širokog spektra utječe na crijevnu floru, te može oralne kontraceptive učiniti nedjelotvornima. Većina estrogena brzo sa apsorbira s kože i sluznica (4).

Ni jedna studija nije pokazala prednost jedne vrste estrogena nad drugim. U usporedbi s estradiolom, primjenom CEE postiže se veća stimulacija jetre, što se očituje u jačem porastu koncentracije SHBG, ceruloplazmina i angiotenzinogena. Zbog jačeg afiniteta za SHBG konjugirani estrogeni jedini su estrogeni koje u organizmu nalazimo u aktivnom i inaktivnom obliku (4).

Nepoželjni učinci estrogena su napetost u dojkama, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, zadravanje soli i vode s nastankom edema, te povećani rizik od tromboembolijskih bolesti. Estrogeni dovode do hiperplazije endometrija, osim ako se daju ciklično s progesteronom.

Na temelju endogene razine estrogena, potreba i osobnih rizika, odabire se početna doza. Današnje su preporuke rani početak HNL u niskoj ili ultraniskoj dozi. Tvornički nazivi fiksnih preparata HNL registriranih u Hrvatskoj navedeni su u tablici 4. Nisko dozirani preparati su Novofem, Activelle, Femoston 1/5 mg, Femoston conti, Femoston conti mini, Angeliq, Estrofem 1 mg, Estradot, Estreva gel (19).

5.4. LIJEKOVI S GESTAGENIM DJELOVANJEM

Gestageni su heterogena skupina lijekova. Iako su kemijski dosta različiti imaju slično farmakološko djelovanje. Kombinirani HNL uglavnom sadrže sintetske gestagene. Gestageni su derivati progesterona (mikronizirani progesteron i didrogesteron su prirodni) i derivati nortestosterona. Androgeni učinak svojstven je svim sintetskim gestagenima.

Najčešće korišteni derivati progesterona su medroksiprogesteron acetat – MPA i ciproteron acetat - CPA. MPA ima jaku gestagensku aktivnost u niskim dozama između 2-10 mg. CPA je potentni gestagen u dozi od 1 mg, a u dozi od 2 mg pokazuje antiandrogena svojstva (derivati progesterona imaju niži androgeni potencijal). Derivati nortestosterona imaju veliki afinitet prema progesteronskim receptorima što im omogućava primjenu u nižim dozama od derivata hidroksiprogesterona (4).

U eksperimentalnim studijama MPA je zakočio zaštitni učinak estrogena protiv ateroskleroze, dok NETA nije priječio taj povoljan učinak.

Niže dozirana kombinacija s 1 mg 17-β-estradiola i 0,25 mg ili 0,5 mg NETA tijekom 12 mjeseci znatno je smanjila ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i lipoprotein (a) u zdravih žena u postmenopauzi (68).

NETA ima povoljan učinak na lipidni profil pa te promjene mogu smanjiti ili spriječiti aterosklerozu. Pronađeno je da MPA može prouzročiti proliferaciju stanica glatkih mišića krvnih žila, dok je NETA neutralan ili pospješuje povoljan učinak 17-β-estradiola (69).

Starije žene s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest mogu imati koristi od liječenja niskom dozom kombinacije 17-β-estradiola i NETA. U studiji Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Pilot Study (WHISP) u žena s nedavno preboljelim koronarnim incidentom, koje su dobile kombinaciju nižih doza 1 mg 17-β-estradiola i 0,5 mg NETA, nije bilo povećanja broja novih koronarnih događaja u sljedećih 12 mjeseci. Zaključeno je da u žena s akutnim koronarnim sindromom takvo HNL može biti sigurno (45).

Izbor gestagena u HNL ovisi o simptomima koje je potrebno liječiti i zdravstvenom stanju žene kojoj dajemo hormone. Studije su pokazale da NETA ima nešto bolji afinitet vezanja za receptore u endometriju od MPA, što rezultira boljim hemostatskim svojstvima. Prema postojećim podacima izgleda da svi gestageni imaju isti protektivni učinak na endometrij. Čini se da NETA nešto manje od MPA uzrokuje depresiju. NETA ima samostalan učinak na kost pa i time potencira utjecaj estrogena. Primjena gestagena može potencijalno ugroziti dobrobitni učinak estrogena na lipide (4).

Metabolički učinak ovisi o tipu i dozi gestagena. Didrogesteron je potentni oralno aktivni gestagen, sličan po molekularnoj strukturi i biološkim učincima endogenom progesteronu i nema nijedan androgeni anabolni učinak. Stoga je kao i mikronizirani progesteron prigodan za uporabu u žena s visokim rizikom za nastanak kardiovaskularnih incidenata. Doza gestagena koje postoje na tržištu su NETA 0,5 i 1 mg, levonorgestrel – IUD 75 µg, levonorgestrel 0,5 mg, MPA 2,5, 5 i 10 mg, CPA 1 mg, didrogesteron 10-20 mg, progesteron 100-200 mg (4).

5.5. LIJEKOVI S ANDROGENIM DJELOVANJEM

Znaci androgene deficijencije vide se u smanjenju libida, gubitku energije te pojačanom nakupljanju supkutanog i abdominalnog visceralnog masnog tkiva. O nadomjesnom liječenju

androgenima treba razmišljati ukoliko u žena koje uzimaju HNL perzistira letargija, umor te gubitak libida. Ti simptomi poglavito su izraženi u žena nakon kirurške menopauze.

Primjena androgene supstitucije može povisiti inzulinsku rezistenciju, stoga se prije takva liječenja mora ispitati metabolizam ugljikohidrata. Koriste se prirodni testosteron i sintetski testosteron (metiltestosteron). Prirodni testosteron slabo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, stoga se primjenjuje kao intramuskularni pripravak, implantat i naljepak. Postoje i fiksni pripravci esterificiranih estrogena i metiltestosterona. S obzirom da testosteron ne inhibira endometrij za prevenciju endometrijske hiperplazije nužna je dodatna primjena gestagena. Da bi se smanjio dodatni anabolički učinak sintetskih gestagena, u kombinaciji s testosteronom preferira se primjena mikroniziranog progesterona. Relativnu zamjenu androgenoj supstituciji može pružiti uporaba tibolona (19).

5.6. POČETAK I TRAJANJE HNL

Primjena HNL se ne preporučuje bez jasne indikacije. Liječenje treba biti individualizirano na temelju simptoma, anamneze, pretraga, potrebe za prevencijom i očekivanja pacijentice. Žene s prijevremenom menopauzom, one u hipoestrogenoj amenoreji i one u razdoblju perimenopauze trebaju koristiti sekvencijsko HNL (19).

U perimenopauzi, HNL je preporučljivo započeti s pojavom simptoma. Dok još postoji endogena sekrecija estrogena, mogu se sa svrhom regulacije ciklusa koristiti i progestageni. U žena bez kardiovaskularnih rizika može se koristiti i niskodozirana oralna hormonska kontracepcija. Za žene s neurednim krvarenjima i menoragijom odličan je odabir intrauterini uložak s levonorgestrelom (IUS-LNG, Mirena®). Kad se utvrdi da je funkcija jajnika prestala, prelazi se na HNL ili ENL (19).

Rani početak HNL u postmenopauzi važan je jer omogućuje istodobno olakšanje simptoma menopauze i štiti od drugih posljedica nedostatka estrogena. Preporučljive početne doze su 0,5–1 mg dnevno oralno estradiola (ili manje), 0,3 do 0,45 mg CEE (oralno) ili 25–37,5 μg

estradiola transdermalno. Započinje se uvijek najnižom učinkovitom dozom. Učinkovitost doze redovito se evaluira, te se doza prilagođuje individualno. Ponekad su u perimenopauzi potrebne više doze koje se starenjem smanjuju. Doza i vrsta preparata se barem jednom godišnje mora revidirati. Trajanje liječenja ovisi o indikaciji, učinku, nuspojavama i rizicima. Potrebu za nastavkom liječenja može se utvrditi privremenom obustavom HNL. Za prevenciju i liječenje osteopenije i osteoporoze potrebna je dugotrajna primjena HNL (barem 5 godina). Dugotrajno je i liječenje urogenitalne atrofije, pa se stoga za tu indikaciju često nakon sistemskoga provodi samo lokalno ENL. Odličnu učinkovitost usporedivu s HNL s malo rizika ima i tibolon, koji ima i blago androgeno djelovanje (19).

Prvi razgovor (pregled) i redovite kontrole nužni su ako želimo zadovoljstvo, sigurnost i visoku suradljivost uz HNL. Također je važna dostupnost liječnika u prvim mjesecima primjene HNL zbog tumačenja nuspojava (19).

Početak obradbe sastoji se od utvrđivanja simptoma i znakova postmenopauze, naslijeđenih i osobnih rizika, bolesti, te fizikalnog pregleda. Prema indikacijama i postupnicima pretrage se proširuju (mamografija, denzitometrija, koštani markeri, ultrazvuk i endometrijska biopsija). Svako neuredno krvarenje iz maternice treba prethodno razjasniti ili otkloniti sumnju na trudnoću (19).

Nema potrebe da se zbog HNL češće obavlja mamografija ili PAPA razmaz. Također nije potreban probir za trombofilije. Kada se očekuje duža imobilizacija, operacija, HNL se privremeno prekida na 3–4 tjedna. Takav prekid savjetuje se i za bolju osjetljivost i točnost mamografije (19).

Primjena HNL nastoji se ograničiti na najkraći mogući period, koristeći najniže doze potrebne za uklanjanje simptoma. Produženo liječenje prihvatljivo je za žene koje su dobro informirane o potencijalnim rizicima i redovito praćene od strane liječnika. To može uključivati žene koje imaju visoki rizik od osteoporotičnih fraktura, kojima druge terapije ne pomažu (9).

Ne postoji idealan način i trenutak za prekid HNL. Vazomotorni simptomi se obično vrate u 50% žena, neovisno o njihovoj dobi i trajanju HNL. Studije su pokazale prednost postepenog pred naglim prekidom HNL.

5.7. OBRADA I NADZOR PRIJE I TIJEKOM UZIMANJA HNL

Svakoj ženi, kandidatkinji za HNL, treba na osnovu evaluacije obiteljske anamneze odrediti faktore rizika za osteoporozu, kardiovaskularne bolesti, demenciju i karcinom dojke. Osobnom anamnezom treba dobiti uvid u postojanje bolesti dojke, dijabetesa, venske i arterijske tromboembolije, bolesti jetre te gastrointestinalne bolesti. Ginekološkom anamnezom treba uzeti podatke o vremenu menarhe, prethodnim trudnoćama, trajanju dojenja, menstruacijskim ciklusima, eventualnim operacijama, korištenju oralnih kontraceptiva te drugih lijekova. Kandidatkinji treba učiniti ginekološki pregled, papa-test i transvaginalni ultarzvuk. Potrebno je procijeniti estrogenski status vaginalne sluznice, elasticitet i debljinu vagianlnog zida, kao i integritet dna zdjelice. Pacijentici treba izmjeriti visinu, težinu, opseg abdomena i krvni tlak. Također se preporuča učiniti kompletnu krvnu sliku, sediment urina, jetrene testove, koagulogram i lipidogram. Denzitometriju treba učiniti ženama koje su mlađe od 65 godina, a imaju jedan ili više faktora rizika za nastanak osteoporoze, te svim ženama starijim od 65 godina neovisno o rizičnim faktorima. Svakoj ženi prije uporabe HNL treba obavezno učiniti pregled dojke i mamografiju. Biopsiju endometrija prije započinjanja HNL trebalo bi napraviti ženama koje imaju povišen rizik za nastanak endometrijskih promjena: ženama koje imaju disfunkcijska krvarenja, koje su pretile, koje su liječile anovulaciju i hirzutizam, alkoholičarkama te ženama s dijabetesom i hipotireozom (4).

Prvi kontrolni pregled slijedi 6 tjedana nakon početka primjene HNL, potom svaka 3 mjeseca tijekom prve godine. Kod prvih kontrola uvijek treba mjeriti krvni tlak i tjelesnu težinu, kao i učiniti evidenciju učinkovitosti, mogućih nuspojava i načina krvarenja. Nakon prve godine, kontrole slijede svakih 6 mjeseci do godine dana. Jednom godišnje potrebno je učiniti

ginekološki pregled i papa-test te pregled dojke s mamografijom. Kontrola učinkovitosti liječenje osteoporoze kontrolira se denzitometrijom svake 1-2 godine. Kontrola ostalih parametara ovisi o rizičnim faktorima.

5.8. NUSPOJAVE

Nuspojave nastaju zbog viška ili nedostatka estrogena ili gestagena. Vrijeme nestanka simptoma govori o tome koja je komponenta odgovorna. Simptomi manjka estrogena su valovi vrućine, letargija, poremećaj sna, nizak libido i glavobolje. U slučaju postojanja simptoma savjetuje se povećanje doze. Simptomi prevelike doze estrogena obilna su krvarenja, zadržavanje tekućine, pojačan apetit, mučnina, povraćanje, dobivanje na težini, glavobolja, težina i grčevi u nogama. Postojanje tih simptoma dulje od 3 mjeseca indikacija su za korištenje niskodozažnih preparata (4).

Gestagenska komponenta HNL u oko 20% žena uzrokuje nuspojave slične predmenstrualnom sindromu. Većina tih simptoma ublažava se smanjenjem doze ili promjenom gestagena. Ukoliko promjena doze i vrste gestagena ne dovede do prestanka tegoba, savjetuje se intrauterina primjena levonorgestrela ili vaginalna uporaba mikroniziranog progesterona.

Iako je liječenje estrogenima povezano s nakupljanjem masti, ono nije uzrok dobivanja na težini. Migrena nastaje zbog manjka estrogena ili zbog utjecaja gestagena. Žene koje su imale migrene povezane s menstruacijskim ciklusom imaju veću šansu da će uporaba gestagena dovesti do ponovne pojave migrene. U takvim slučajevima preporučuje se povisiti dozu estrogena, smanjiti dozu gestagena na najmanju klinički učinkovitu ili promijeniti put primjene gestagena (4).

Uz sekvencijsku terapiju normalno se krvari 2-4 dana slabim intenzitetom. Krvarenje se javlja pri kraju gestagenske faze. Svako krvarenje izvan navedenog kao i obilno krvarenje u očekivano vrijeme smatra se neprimjerenim i zahtjeva daljnju obradu ili promjenu doze estrogena/gestagena.

5.9. BOLESTI KOD KOJIH JE POTREBAN OPREZ PRILIKOM PRIMJENE HNL

S obzirom da bolesnice sa šećernom bolesti imaju povišen rizik za nastanak karcinoma endometrija, primjena gestagena ima zaštitnu ulogu. Oralni i transdermalni estradiol smanjuju inzulinsku rezistenciju i imaju dobrobitni učinak na izlučivanje inzulina iz pankreasa. Učinak CEE kontradiktoran je. Dodatak MPA ili norgestrela estrogenima povisuje inzulinsku rezistenciju. NETA i didrogesteron imaju relativno neutralan učinak na metabolizam ugljikohidrata. S obzirom na mogući poremećaj u metabolizmu lipida (povišeni trigliceridi, snižen HDL) izbor mjesta aplikacije ovisi i o tim nalazima.

Kod žena s varikozitetima vena i već postojećim žućnim kamencima savjetuje se primjena transdermalnih preparata. Neki entiepileptici induciraju jetrene enzime i time smanjuju vrijednosti estrogena, stoga se savjetuje transdermalna primjena ili korištenje antiepileptika koji ne stimuliraju jetru.

Prije primjene HNL potrebno je provjeriti funkciju jetre kao i svaka 3 mjeseca tijekom prve godine uporabe. Unatoč urednim pokazateljima jetrene funkcije nakon preboljele bolesti jetre savjetuje se transdermalna primjena.

HNL može stimulirati rast mioma, iako se u praksi to vidi vrlo rijetko. Savjetuje se monitoriranje rasta mioma te u slučaju porasta veličine ili promjene konzistencije prekinuti HNL.

CEE povisuje trigliceride. Oralni estradiol djeluje ili neutralno ili povisuje vrijednosti, dok transdermalni estradiol ima ili neutralni učinak ili spušta trigliceride. MPA i didrogesteron nemaju utjecaja na trigliceride, dok NETA i norgestrel spuštaju vrijednosti triglicerida (4).

5.10. KONTRAINDIKACIJE HNL

Kontraindikacije za primjenu HNL su trudnoća, aktivna venska tromboembolija, teško oštećena funkcija jetre, karcinomi endometrija i dojke u toku liječenja.

Uporaba kontinuiranog HNL dopuštena je nakon liječenja karcinoma endometrija I. stadija. U žena s liječenim karcinomom dojke u kojih je primarni cilj prevencija i terapija osteoporoze savjetuje se primjena raloksifena. Nakon izlječenog karcinoma dojke (samo ako se radi o I. stupnju ili karcinomu neovisnom o hormonima) dobrobit primjene nadmašuje rizike. Sve je više dokaza da HNL nakon liječenog raka dojke smanjuje rizik za recidiv bolesti i smrt. Zato se danas savjetuje HNL u mlađih žena nakon izlječenja raka dojke ili ginekološkog raka. Postojanje karcinoma dojke u obitelji ne smatra se kontraindikacijom za HNL, osim kod dokazane mutacije BRCA gena u bliskih srodnica kada je potreban poseban oprez (4).

Ženama koje su preboljele vensku trombozu tijekom trudnoće ili za vrijeme uzimanja oralnih kontraceptiva trebalo bi učiniti pretraživanje mogućih genetskih i stečenih razloga poremećaja koagulacije. U žena s doživljenom tromboembolijom, ukoliko se odluči za HNL, preporučuje se transdermalna primjena kako bi se izbjegao utjecaj na faktore koagulacije koji se sintetiziraju u jetri (4).

6. FARMAKOLOŠKE ALTERNATIVE I DOPUNE HORMONSKOJ TERAPIJI

6.1. TIBOLON

Tibolon je steroidni hormon, točnije derivat je 19-nortestosterona (7-α-metil-noretisteron). Nakon oralne primjene dolazi do metaboličke konverzije u djelovanje metabolite koji imaju estrogensko (kost, vagina), gestagensko (endometrij) i androgeno (mozak, jetra). Studije su pokazale da tibolon u dozi od 2,5 mg/dnevno smanjuje subjektivne tegobe u postmenopauzi te ima pozitivan učinak na raspoloženje i libido. Tibolon zadržava gustoću kostiju u postmenopauzalnih žena. Primjena tibolona uzrokuje amenoreju u većine žena. Studije navode manju učestalost probojnog krvarenja nego u HNL (12-20%). Krvarenja se javljaju obično u mladih žena u kojih su još prisutne znatne koncentracije endogenih estrogena. Stoga se primjena tibolona savjetuje ženama koje su barem 1 godinu u postmenopauzi. Iznimka su mlađe žene bez uterusa. U korisnica tog pripravka nađena je manja učestalost napetosti dojki nego u žena koje uzimaju konvencionalnu terapiju, a eksperimentalni ukazuju da taj steroid ne stimulira tkivo dojke. U nedostatku kliničkih studija podatak o podaci kliničkoj dobrobiti na tkivo dojke treba uzeti s oprezom (4).

U pacijentica u kojih se valovi vrućine ne smanje na konvencionalnu terapiju dokazano je da dodatak androgena smanjuje navedene simptome. Pacijentice koje pokazuju znakove androgene deficijencije kao što su gubitak libida, abdominalni raspored masnog tkiva, kandidati su za terapiju tibolonom. Učinkovita doza za nestanak valova vrućine je 2,5 mg. Polovična je doza dostatna za održavanje skeletnog integriteta (4).

Rizik od krvnih ugrušaka (VTE) je niži od rizika za korisnice drugih lijekova za hormonsko nadomjesno liječenje. Studije su uključivale manji broj korisnica, ali ne može se isključiti da je rizik od VTE povećan u usporedbi s kontrolnom skupinom (17).

Nema dokaza da tibolon smanjuje rizik od srčanog udara kod žena u postmenopauzi. Relativni rizik od karcinoma dojke kod žena koje uzimaju tibolon je 1.3, za HNL koji sadržavaju samo

estrogen RR je 1.2, dok je za HNL koji sadržavaju estrogensku i progestagensku komponentu RR 1.7.

Studija MWS pokazala je da je relativni rizik od nastanka raka jajnika kod uporabe tibolona sličan riziku povezanom s uporabom drugih vrsta HNL. Također je pokazala da petogodišnja uporaba tibolona rezultira jednim dodatnim slučajem raka jajnika na 2500 korisnica (64).

Pregledom 46 randomiziranih kliničkih studija utvrđeno je kako tibolon učinkovitiji od placeba, ali manje učinkovitiji od HNL u smanjenju vazomotornih simptoma. Uporabom tibolona nepredviđena krvarenja su učestalija nego u placeba, ali rjeđa nego kod HNL. U usporedbi s placebom, tibolon povećava mogućnost povrata raka dojke u žena koje su ga preboljele, i može povećati rizik moždanog udara u žena starijih od 60 godina. Nema dokaza da dugotrajna uporaba tibolona povećava rizik drugih nepovoljnih učinaka (52).

Tibolon je indiciran za liječenje simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi koja traju dulje od jedne godine nakon menopauze te u prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi koje su pod povećanim rizikom od budućih prijeloma (17).

Donedavno je lijek s odobrenjem za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj s djelatnom tvari tibolon bio Livial 2,5 mg tablete. Odobrenje je isteklo (67).

6.2. GABAPENTIN

U randomizirano-kontroliranom istraživanju 60 postmenopauzalnih žena dobivalo je tijekom tri mjeseca 300 mg 3 puta dnevno gabapentin ili placebo. Gabapentin je smanjio intenzitet, trajanje i frekvenciju navala vrućine. Zaključeno je da bi gabapentin mogao biti zadovoljavajuća alternativa za postmenopauzalne žene koje ne podnose HNL (71). Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost gabapentina u dugotrajnoj uporabi i višoj dozi.

Studije na 100 postmenopauzalnih žena tijekom 3 mjeseca pokazala je jednaki učinak gabapentina 900 mg/dnevno i izoflavona 60 mg/dnevno u smanjenju vazomotornih simptoma. Žene koje su se žalile na depresiju bolje su reagirale na izoflavone, dok je ženama s poremećajem sna odgovor bio bolji s gabapentinom (72).

6.3. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA

Estrogen regulira serotonergički sustav putem nekoliko mehanizama. Moguće ih je sagledati na tri razine: sinteza i razgradnja serotonina, oslobađanje i autoinhibicija, te postsinaptički učinci serotonina. Učinak estrogena je prije svega agonistički i odgovoran je za povećanje serotonergijskog učinka. Postoje brojni dokazi koji ukazuju kako estradiol može regulirati broj serotoninskih receptora i djelovati putem promjene odgovora na serotonin na način na koji to rade lijekovi (73).

Terapijski odgovor na selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) smanjen je u bolesnika sa smanjenim razinama estrogena, što se događa upravo u menopauzi. Pozitivni učinci pokazali su se posebno tijekom perimenopauze, gdje su upravo niske doze estrogena dodane terapiji antidepresivima, povezane s poboljšanjem raspoloženja u odnosu na placebo i to kod žena s velikim depresivnim poremećajem i djelomičnom remisijom. Najveće smanjenje razina estrogena uočeno je upravo tijekom kasne perimenopauze i prve godine nakon menopauze (73).

Isto tako, kod žena u postmenopauzi je, također iskazan bolji odgovor na terapiju kada je SSRI primjenjen u kombinaciji s HNL. Rezultati navedenih istraživanja ukazuju na mogućnost da sinergija zajedničke upotrebe estrogena i SSRI dovodi do bržeg serotonergičkog odgovora na početku liječenja (74).

SSRI mogu ublažiti vazomotorne simptome umjerenom učinkovitošću. Mogu se uzimati tijekom kraćih razdoblja kad je HNL kontraindicirano ili kad je poželjna alternativna terapija, kao u pacijentica sa simptomima nedostatka estrogena koje su liječene zbog karcinoma dojke.

Kod propisivanja treba voditi računa o mogućim nuspojavama takvih lijekova i o potrebi postupnog ukidanja njihove primjene (9).

U dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju na 339 žena (40-62 g.) dokazano je da venlafaksin XR 75 mg/dnevno i 17-β-estradiol 0,5mg/dnevno poboljšava kvalitetu života smanjujući navale vrućine u usporedbi s kontrolnom grupom. Dokazano je da niti venlafaksin, niti estradiol ne smanjuju osjet boli, tjeskobu i depresivne epizode (75).

Venlafaksin značajno učinkovitije smanjenje učestalost javljanja navala vrućine u žena koje imaju karcinom dojke u odnosu na klonidin (α-agonist) (70).

Randomizirana istraživanja pokazuju učinak SSRI unutar 4 tjedna primjene. Očekivano trajanje liječenja da bi se postigla kontrola vazomotornih simptoma još je nepoznato.

Meta-analiza koja je obuhvatila 11 randomizirano-kontroliranih istraživanja s ukupno 2069 menopauzalnih i postmenopauzalnih žena istraživala je učinak SSRI na smanjenje vazomotornih simptoma u usporedbi s placebom. Zaključeno je da SSRI značajno smanjuju valove vrućine. Escitalopram pokazuje superiornost u odnosu na ostale SSRI (76).

6.4. FITOESTROGENI

Tri glavne grupe fitoestrogena su: izoflavoni, lignani i kumestani. Izoflavoni se dijele u dvije grupe: genistein i daidzain, a nalaze su u soji, slanutku i leći te se smatraju najpotentnijim estrogenima od svih fitoestrogena (iako su manje potentni od estradiola). Lignani (enterolakton, enterodiol) se mogu naći u lanenom sjemenu, leći, žitaricama, voću i povrću.

U slučaju nepodnošenja ili kontraindiciranosti estrogenskoga liječenja, mogu se uzeti u obzir alternativna liječenja. Neki biljni ekstrakti mogu poboljšati simptome menopauze, premda takva poboljšanja mogu biti slična onima uočenim u slučajevima s placebom. Fitoestrogeni mogu usporiti gubitak koštane mase, ali nije utvrđen smanjeni rizik od prijeloma. Biljni ekstrakti nisu odgovarajuće alternative za HNL (9).

Studije i meta-analize nisu dosljedne u potvrđivanju učinkovitosti fitoestrogena u smanjenju navala vrućine i noćnog znojenja. Preparati izoflavona dobivenih iz soje i crvene djeteline pokazuju varijabilnu učinkovitost u usporedbi s kontrolnom grupom u malim randomiziranim studijama i meta-analizama (77).

Randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo istraživanje na 309 žena tijekom 12 tjedana koristilo je 40 mg izopropanolnog ekstrakta cimicifuge. Ekstrakt je smanjio menopauzalne simptome, posebno u rano postmenopauzalnih žena (78).

Neki istraživači su zaključuju kako su fitoestrogeni sigurna i djelomično učinkovita alternativa HNL. Ipak, zalažu se za detaljnija istraživanja u potvrdi učinkovitosti i sigurnosti (79).

Preparati s cimicifugom i gospinom travom pokazuju učinkovitost, ali zbog nuspojava i interakcija s drugim lijekovima potreban je oprez i preporuka stručne osobe (9). Vezanjem na serotoninske receptore sastavnice cimicifuge smanjuju valove vrućine i poboljšavaju raspoloženje. Ne postoji mehanizam koji bi objasnio hepatotoksičnost cimicifuge.

U nekoliko studija i 4 RCT studije pokazalo se da maca smanjuje menopauzalne simptome. Učinkovitost i sigurnost mace nije dovoljno istražena pa su potrebne studije s većim brojem žena koje bi potvrdile ili opovrgnule opravdanost uporabe mace u postmenopauzalnih žena (80).

6.5. BIOIDENTIČNI HORMONI

Bioidentični hormoni su hormoni koji imaju istu molekularnu strukturu kao i hormoni koje proizvodi tijelo žene. Bioidentično hormonsko liječenje (BHL) podrazumijeva složene mješavine hormone, uključujući estradiol, estron, estriol, progesteron, testosteron i DHEA, pripremljeni od strane farmaceuta. Bioidentični hormoni se proizvode u laboratoriju iz biljnjih prekursora (soja, jam) na isti način kao i HNL. Preparati koji sadrže bioidentične hormone imaju za cilj individualizirati potrebe žena, u skladu s razinom hormona u krvi ili slini. Taj

koncept je znanstveno manjkav i uzaludan je pokušaj liječnika da prepišu tri i više hormona u nastojanju emitiranja prirodnog lučenja u tijelu. Odnos estrona i estriola prema estradiola je relativno konstantan i ovisi o enzimskoj aktivnosti (9).

Priprava preparata s bioidentičnim hormonima po recepturi liječnika u ljekarnama ne podliježe strogim standardima kvalitete i nadzora kao registrirani farmaceutski proizvodi.

BHT koji sadrži estrogensku komponentu nosi rizik za karcinom endometrija. Doza progesterona je nedovoljna za inhibiciju estrogenom induciranu hiperplaziju endometrija (9). Od progestagena u pripravcima s BHL koristi se samo mikronizirani progesteron. BHT nema prednosti pred konvencionalnom HNL, a i nedostaju dokazi o sigurnosti i učinkovitosti (9).

7. ULOGA LJEKARNIKA

Menopauza je prirodni fiziološki proces koji se javlja u svake žene, uglavnom u dobi kada su još uvijek radno aktivne. Žene žive gotovo trećinu života u postmenopauzi. U Hrvatskoj, slično zapadnim zemljama, 18% cijele populacije su žene u postmenopauzi. Do sve češćih pormećaja menstruacijskog ciklusa, neurednih krvarenja, palpitacija i vazomotornih tegoba dolazi već 4 do 5 godina prije menopauze, a kod nekih žena i ranije. Važno je prepoznati simptome i pružiti pacijentici farmakološku i nefarmakološku pomoć kako bi održala fiziološku i psihološku ravnotežu. Zbog različitih tegoba koje donosi promjena razine hormona potreban je individualni pristup kako bi se očuvalo zdravlje i kvaliteta života.

Istovremeno s propisivanjem HNL, liječnik bi trebao ispitati psihološko i socijalno stanje pacijentice, uvjete i stil života. Ovisno o potencijalnim čimbenicima koji doprinose pojavi i intoleranciji klimakteričnih simptoma, potrebno je primijeniti i druge terapijske mogućnosti, promjene životnog stila, antistres terapiju, pa i druge farmakološke mjere. Pokazalo se da alternativa HNL mogu biti SSRI, fluoksetin i paroksetin, osobito za vazomotorne simptome.

Važnu ulogu u liječenju i savjetovanju, osim liječnika, ima i ljekarnik. Žena bi trebala biti upoznata sa svim dobrobitima i rizicima hormonskoga nadomjesnoga liječenja, alternativama takvom liječenju i nuspojavama lijekova i dodataka prehrani. Važno je privoliti ženu na suradljivost u liječenju i zajedno s njom pratiti intenzitet i učestalost simptoma kako bi se u slučaju neučinkovitosti promijenilo liječenje, ali i objasnile eventualne uspojave.

Na početku praćenja pacijentice potrebno je ustanoviti moguće interakcije između lijekova i/ili dodataka prehrani i k tomu prilagoditi liječenje. Interakcije je potrebno pratiti ako se koristi hormonsko nadomjesno liječenje, ali i ako se koriste biljni pripravci. Preparati koji sadrže gospinu travu, macu i cimicifugu također imaju nuspojave i ulaze u interakcije s drugim lijekova.

Svaku ženu treba usmjeriti ka nefarmakološkim mjerama koje uključuju pravilnu prehranu, prestanak pušenja, redovitu tjelovježbu i pronalaženje načina za reduciranje stresa. Prehrana bogata nezasićenim masnim kiselinama, bjelančevinama biljnog i životinjskog porijekla sa

smanjenjim udjelom ugljikohidrata, suplementacija kalcija i vitamina D, pridonosi smanjenju menopauzalnih simptoma, održanju tjelesne težine i boljem fizičkom i psihičkom stanju žene.

Pacijenticu bi trebalo podsjetiti i na obavezu redovitih godišnjih pregleda, PAPA testa i mamografije.

V. ZAKLJUČAK

Koristi hormonskog nadomjesnog liječenja su smanjenje vazomotornih simptoma, simptoma urogenitalne atrofije i prevencija osteoporoze.

Hormonsko nadomjesno liječenje značajno smanjuje rizik od prijeloma kostiju. Ipak, preporuča se dugotrajna primjena samo ženama sa značajnim rizikom nastanka prijeloma kojima je neestrogensko liječenje neprikladno. U svrhu zaštitu kosti učinkovitije je kontinuirano-kombinirano liječenje pred sekvencijskim.

Vaginalno estrogeno liječenje postmenopauzalne urogenitalne atrofije visoko je učinkovito bez posljedičnoga porasta serumskog estradiola, ali se preporuča provoditi uza sve mjere opreza koje vrijede i za peroralno HNL. HNL smanjuje učestalost šećerne bolesti, rizik kolerektalnog karcinoma, ali se ne preporuča u njihovoj prevenciji.

Rani početak HNL djeluje kardioprotektivno i neuroprotektivno. Ipak, hormonsko liječenje nije indicirano u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti, demencije, niti za prevenciju pogoršanja kognitivnih funkcija u postmenopauzalnih žena. Hormonsko nadomjesno liječenje povećava učestalost infarkta miokarda, moždanog udara, venske tromboembolije, karcinoma jajnika i kacinoma dojke u postmenopauzalnih žena. Rizik venske tromboembolije snižen je korištenjem transdermalnog liječenja. Rizik za karcinom endometrija snižen je ukoliko se uz estrogensko koristi i progesteronsko liječenje.

HNL poboljšava kvalitetu života žena s izraženim menopauzalnim simptomima koje nemaju kontraindikacije za liječenje. Ukoliko je indicirano, HNL bi trebalo započeti u perimenopauzi ili u prve tri godine postmenopauze kada je dokazana dobrobit uz minimalne rizike. Započinjanje kontinuirano-kombiniranog liječenja savjetuje se barem nakon godine dana od nastupa menopauze. Liječenje se provodi u najnižoj učinkovitoj dozi i najkraće vrijeme te odluku o potrebi nastavka njegova uzimanja donositi na osnovu individualne procjene rizika i povoljnih učinaka.

VI. LITERATURA

1. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 18th edition - 2. hrvatsko izdanje. Placebo; 2010, str. 2070-73.

2. Šimunić V. Klimakterij. Menopauza. Postmenopauza. U:Šimunić V. i sur. Ginekologija. Ljevak; 2001, str. 30-60, 368-87.

3. Gyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada Zagreb; 2012, str. 987-1001

4. Šimunić V, Ciglar S, Pavičić BD. Klimakterij i postmenopauza – hormonsko nadomjesno liječenje. Treći hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi. Fotosoft; 2002, str. 25-64,73-84.

5. Pretnar-Darovec A, Andolšek-Jeras L. Perimenopauza i postmenopauza. U: Kurjak A, i sur. Ginekologija i perinatologija. Golden time; 1995, str. 587-93.

6. Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy, pristupljeno 5.5.2017.

7. Warren MP, Shu AR, Dominguez JE. Menopause and Hormone Replacement. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279050/, pristupljeno 30.3.2017.

8. Utiah WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertility and Sterility 2001;75(6):1065-79.

9. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109–150.

10. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz R. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;192(2):387-93.

11. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density; results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1996;276:1839.

12. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone Acetatein Combination with Estrogen: Effects on the Skelet on and Other Organs. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002;187(4):1101-16.

13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestine in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.

14. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7:CD000333.

15. Klobučar MS, Crnčević OŽ, Jurišić ED, Vlahović PV, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. Medicina fluminensis 2011;47(3):233-245.

16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Datebase Syst Rev. 2017;1:CD004143

17. Sažetak opisa svojstava lijeka. http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-381.pdf, pristupljeno 10.4.2017.

18. Francetić I, i sur. Farmakoterapijski priručnik - 7 izdanje. Medicinska naklada Zagreb; 2015, str. 328-36.

19. Šimunić V, Baldani PD, Goldštajn MŠ, Škrgatić L. Hormone replacement therapy: benefits and risks. Gynaecologia et perinatologia 2013;22(2):116-123.

20. Dijakovic A. Urogenital atrophy (UGA) incontinence as an estrogenic deficit result in perimenopause and postmenopause. Medica Jadertina 2012;42(1-2):51-54.

221. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. Menopause 2000;7:156-61.

22. Bondi C, Ferrero S, Scala C, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia and genitourinary syndrome of menopause. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2016;12(10):1233-46.

23. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause 2016; 23(3):243-56.

24. MacBride MB, Rhodes JD, Shuster TL. Vulovaginal atrophy. Mayo Clinic Proceedings 2010;85(1):87-94

25. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Datebase Syst Rev. 2008;2:CD005131.

26. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Datebase Syst Rev. 2012;10(3):CD001405.

27. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. British Medical Journal 2010;340:2519.

28. Kongnyuy EJ, Norman RJ, Flight IHK, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. Cochrane Database Systematic Rev. 1999;3:CD001018.

29. Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology 2004;60(5):541-9.

30. Mackay L, Kilbride L, Adamson KA, Chisholm J. Hormone replacement therapy for women with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD008613.

31. Chen YH, Hsieh TF, Lee CC, Wu MJ, Fu YC. Estrogen Therapy and Ischemic Stroke in Women with Diabetes Aged Over 55 Years: A Nation-Wide Prospective Population-Based Study in Taiwan. Public Library of Science 2015:10(12).

32. Asthana S, Baker LD, Craft S, et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD. Results of randomized study. Neurology 2001;57:605-12.

33. Demarin V. Hormonsko nadomjesno liječenje u neurologiji. U: Šimunić V, Ciglar S, Pavičić DB. Klimakterij i postmenopauza, hormonsko nadomjesno liječenje. FotoSoft; 2002, str.74-77.

34. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. The New England Journal of Medicine 2004; 350-991.

35. Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, et.al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. Cancer 2015;121(18):3261-71.

36. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. The New England Journal of Medicine 2003;348(19):1839-54.

37. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280(7):605-13.

38. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: WISDOM the randomized controled trial. British Medical Journal 2008;337:a1190.

39. Ciglar S. Hormonsko liječenje u klimakteriju i postmenopauzi: dobrobiti i rizici. Medix 2013;104/105:223-7.

40. Lakryc AM, Mashado RB, Soares JM, Fernandes CE 3rd, Baracat EC. What is the influence of hormone therapy on homocysteine and crp levels in postmenopausal women? Clinics (Sao Paulo) 2015;70(2):107-13.

41. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Annals of Internal Medicine 2000;133(12):933-41.

42. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary event since the Nurses' Health Study. Annals of Internal Medicine 2001;135:1.

43. Božikov V, Marušić S. Korist hormonskog lječenja u peri- i postmenopauzi!? Pharmaca 2006;44:15-18.

44. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause, May 2014, Cancun, Mexico. http://www.imscancun2014.com, pristupljeno 13.4.207.

45. Stevenson JC. The Women's Hormone Interventions Secondary Prevention Pilot Study (WHISP). British Menopause Society Annual Conference, July 2003.

46. Manson JAE, Chlebowski RT Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013;310(13):1353-68.

47. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. Maturitas 2015;82(3):304-7.

48. Anonimno. Effects of Estrogen-Alone on Stroke in the Women's Health Initiative. 2006. https://www.whi.org/participants/findings/Pages/ht_ealone_stroke.aspx, pristupljeno 9.3.2017.

49. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. The New England Journal of Medicine 2001;345(17):1243-9.

50. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. British Medical Journal 2012;345:e6409.

51. Gu H, Zhao X, Yang Y, Lv X. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. Menopause 2014;21(11):1204-10.

52. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD008536.

53. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. Menopause 2015;22(9):976-83.

54. Palacios S, Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. Expert Opinion on Drug Safety 2016; 15(11):1515-25.

55. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362(9382):419-27.

56. Anonimno. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of dana from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997;350(9084):1047-59.

57. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. JAMA 2001;285(2):171-6.

58. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365(9470):1543-51.

59. La Vechhia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. Maturitas 2001;39:97-115.

60. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two year substudy results. Fertility and Sterility 2003;80(5):1234-40.

61. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005;365:1543 - 1551

62. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estroge plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1739-49.

63. Rasmussen EL, Hannibal CG, Dehlendorff C, et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. Gynecologic Oncology 2017;144(3):571-576.

64. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf, pristupljeno 20.4.2017.

65. Chlebowsky RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women‘s Health Initiative trial): a posthoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009;374(9697):1243-51.

66. Kishor GA, Sahmoun AE, Panwalker AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Survival in Women With Lung Cancer. The Journal of Clinical Oncology 2006;24(1):59-63.

67. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2017. Medicinska naklada Zagreb;2017.

68. Samsioe G, Li C, Borgfeldt C, et al. Changes in Lipid and Lipoprotein Profile in Postmenopausal Women Receiving Low-Dose Combinations of 17β-estradiol and Norethisterone Acetate. Menopause 2002;9:335-42.

69. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of Medroxyprogestogen Acetate and Norethisterone Acetate on Serum-stimulated and Estradiol-inhibited Prolifieration of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. Menopause 2001;8(1):5-9.

70. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients—a double-blind, randomized study. The Annals of Oncology 2007;18(4):689-93.

71. Saadati N, Mohammadjafari F, Natanj S, Abedi P. The Effect of Gabapentin on Intensity and Duration of Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Global Journal of Health Science 2013; 5(6):126-130.

72. Rani SS, Kuru SW. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. Journal of Mid-life Health 2016;7(3):132–139.

73. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66:774–780.

74. Österlund KM. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. Biochimica et Biophysica Acta 2009;1800:1136–1144.

75. Caan B, LaCroix A, Joffe H, et al. Effects of Estrogen or Venlafaxine on Menopause Related Quality of Life in Healthy Postmenopausal Women with Hot Flashes: A Placebo-Controlled Randomized Trial. Menopause 2015;22(6):607-15.

76. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for Hot Flashes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of General Internal Medicine 2014;29(1):204–13.

77. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD001395.

78. Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms. Obstetrics & Gynecology 2005;5(1):1074-1083.

79. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2014;139:225-36.

80. Soo LM, Shin BC, Jin YU, Lim HJ, Ernst E. Maca (Lepidium meyenii) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. Maturitas 2011;70(3):227–233.

SKRAĆENICE

BMD, bone mineral density = gustoća koštane mase

BHL, bioidentično hormonsko liječenje

CEE, conjugated equine estrogen = konjugirani ekvini estrogen

DHEA, dehidroepiandrosteron

DOPS Danish Osteoporosis Prevention Study

E2, estradiol = estradiol

ELITE, Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol

FSH, folikulstimulirajući hormon

GnRH, gonadotropin oslobađajući hormon

HERS, Heart and Estrogen/Progestin Replacement

HNL, hormonsko nadomjesno liječenje

HOPE, Women's Health, Osteoporosis, Progestin Estrogen study

IMS, The International Menopause Society – Međunarodno društvo za menopauzu

LH, luteinizirajući hormon

MORE, Multiple Outcomes od Raloxifen Evaluation

MPA, medroksiprogesteron acetat

MPA, medroxyprogesterone acetate = medroksiprogesteron acetat

MWS, Million Women Study

NETA, noretisteron acetat

NHS, Nurses Health Study

obs, observational study = opservacijska studija

P4, micronized progesterone = mikronizirani progesteron

PEPI, Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions

RCT, randomized controlled trial = randomizirani kontrolirani pokus

RUTH, Raloxifene use for the heart

SERM, selective estrogen response receptor modifiers = selektivni modulatori estrogenskih receptora

SHBG, sex hormone binding glubulin – glubulin koji veže spolne hormone

SWAN, Study of Women’s Health Across the Nation

UGA, urogenitalna atrofija

WHI, Women’s Health Initiative

WISDOM, Women’s International Study of long Duration Estrogen after Menopause